

AKUTE HAEMODYNAMISCHE
UND HORMONELLE EFFEKTE
VON CAPTOPRIL
UNTERSUCHUNGEN
ZUM WIRKMECHANISMUS
DES ANGIOTENSIN-CONVERTING
INHIBITORS CAPTOPRIL

Franz Hirsch

—
1902
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552302_0022

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn)

AKUTE HAEMODYNAMISCHE UND HORMONELLE EFFEKTE VON CAPTOPRIL
UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKMECHANISMUS DES
ANGIOTENSIN-CONVERTING INHIBITORS
CAPTOPRIL (*)

Inaugural-Disseration
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Hirsch
aus Wolnzach
1982

(*) mit Unterstützung der DFG, Bonn.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. P.C. Weber
Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.1982



DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite:
A. Einleitung	4
(Konventionelle Antihypertensiva)	5
B. Stand der Erkenntnisse	11
I. Entwicklung von Captopril	11
II. Wirkmechanismen	13
III. Aufgabenstellung	15
C. Klinische Methoden	16
I. Probandenkollektiv	16
II. Versuchsanordnung	16
D. Labormethoden	18
I. Radioimmunoassay (Allgem. Prinzip)	18
1. Plasmaaldo.u. 18-Hydroxycorticosteron-Bestimmung	20
2. Urinaldosteron-18-Glucuronidbestimmung	21
3. Plasmareninaktivitätsbestimmung	21
4. Urin-Prostaglandin-Bestimmung	22
II. Kallikrein-Bestimmung	22
III. Kreatinin-Bestimmung	22
IV. Natrium-Kalium-Bestimmung	23
E. Statistische Analysen	23
F. Ergebnisse	24
I. Resultate ohne Indomethacin-Vorbehandlung	24
II. Resultate unter Indomethacin-Vorbehandlung	26

G. Diskussion	30
H. Zusammenfassung	39
I. Anhang	41
I. Tabellen	41
II. Abbildungen	69
III. Literatur	73

A b k ü r z u n g e n

AI = Angiotensin I

Angiotensin II

ACE = Angiotensin-converting Enzym

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

LREH = essentielle low-renin Hypertonie

PG = Prostaglandin

PRA = Plasmareninaktivität

RIA = Radioimmunoassay

A. Einleitung:

Viele Krankheiten, die vor wenigen Jahrzehnten noch ausgesprochen lebensbedrohend waren (z.B. Infektionskrankheiten), sind fast ausgestorben. Andererseits sind Erkrankungen mit schwerwiegenden Folgen in Erscheinung getreten, deren prognostische Bedeutung erst in den letzten Jahren in unser Bewußtsein gedrungen ist.

Ein eindrucksvolles Beispiel dafür ist die Bluthochdruckkrankheit. Obwohl schon im Jahre 1895 ein Blutdruckmeßgerät (Riva-Rocci) für den klinischen Gebrauch entwickelt wurde, setzte sich erst nach dem ersten Weltkrieg unter dem Einfluß von Volhard die Blutdruckmessung in der ärztlichen Praxis durch (48). Es dauerte viele Jahrzehnte, bis die lebensverkürzende Wirkung des Bluthochdrucks belegt werden konnte (13). Erst als große Versicherungsgesellschaften Daten von Langzeitbeobachtungen bei Personen mit Hypertonie veröffentlichten, zeigte sich, daß der Bluthochdruck die Lebenserwartung deutlich vermindert. Das war nicht nur bei Menschen mit schwerem Bluthochdruck der Fall, sondern auch, wie sich jetzt zeigte, bei Patienten mit gering erhöhten Blutdruckwerten, die auch heute noch in der ärztlichen Praxis relativ wenig Beachtung finden (6).

Zum Teil wird es an der fehlenden Kenntnis pathogenetischer Zusammenhänge gelegen haben, daß man therapeutisch bis zum Jahr 1950 ziemlich hilflos dem Hochdruckproblem gegenüberstand und nur die salzarme Diät zur Verfügung hatte. Erst nach 1950 sind Pharmaka entwickelt worden, die den Blutdruck wirksam senken.

Geht man von hämodynamischen Aspekten der Blutdruckregulation aus, so war es eine natürliche Folge, daß die Wirkung der entwickelten Antihypertensiva entweder auf einer Abnahme des Gefäßwiderstandes oder auf einer Reduzierung des Herzminutenvolumens beruht.

Die Diuretika, besonders aus der Gruppe der Thiazide, haben einen festen Platz in der modernen Hochdruckbehandlung. Alle Derivate der Benzothiadiazine (Abkömmlinge von Sulfonamiden) hemmen die Resorption von Na^+ und Cl^- in den distalen Tubuli, wobei auch die K^+ -Ausscheidung zunimmt. Vermutlich durch diese negative Natriumbilanz und Abnahme des Plasmavolumens, kommt es schon bei subdiuretischen Dosen zu einer Blutdrucksenkung (59).

Die zweite große Gruppe der Antihypertensiva sind die Betarezeptorenblocker. Diese Verbindungen, die in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen haben, wirken an adrenergen β -Rezeptoren. Gemäß dem Vorkommen der jeweiligen Rezeptoren an den Organen unterscheiden wir in β_1 und β_2 -Rezeptoren. Die blutdrucksenkende Wirkung beruht wahrscheinlich auf der Verminderung des Herzzeitvolumens durch Blockade kardialer β_1 -Rezeptoren und einem zentralen Angriffspunkt, möglicherweise in der Medulla oblongata. Da sie auch die Reninfreisetzung der Nieren reduzieren und damit auch die Bildung von Angiotensin und Aldosteron vermindern, sind sie besonders bei Formen der Hypertonie wirksam, bei denen eine erhöhte Aktivität des sympatho-adrenergen Systems, sowie ein erhöhter Plasmareninspiegel nachweisbar sind (2,33,70).

Die folgende Gruppe von Pharmaka, nämlich die Antisymphathotonika, entwickeln ihre antihypertensive Wirkung, entsprechend ihrer Definition, durch Verminderung sympathischer Nervenimpulse, und somit einer verminderten Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Neuronen. Wenn auch das Wirkprinzip dieser Pharmaka, nämlich eine Herabsetzung des Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße, bei allen gleich ist, so unterscheiden sie sich doch in ihrem Angriffsort (25,33).

Clonidin z.B. entwickelt seine antihypertensive Wirkung über eine Stimulierung zentraler α -Rezeptoren, deren Folge paradoxer Weise eine Abnahme der sympathischen Aktivität in der Peripherie ist.

Alpha-Methyldopa wird wie Dopa durch die Dopadecarboxylase decarboxyliert und das entstehende α -Methyldopamin durch die Dopamin- β -hydroxylase in α -Noradrenalin umgewandelt. Wie die natürlichen Überträgerstoffe Noradrenalin und Dopamin werden α -Methylnoradrenalin und α -Methyldopamin sowohl in den peripheren als auch zentralen Neuronen in den Vesikeln gespeichert und wie diese durch Nervenreiz als "falsche" Überträgerstoffe freigesetzt. Infolge einer schwächeren Stimulierung peripherer adrenerger α -Rezeptoren durch nerval freigesetztes α -Methylnoradrenalin soll der Blutdruck absinken. Der wahrscheinlich entscheidende Mechanismus für die blutdrucksenkende Wirkung beruht jedoch auf einer Stimulierung zentraler adrenerger α -Rezeptoren ähnlich wie beim Clonidin. Guanethidin vermindert als adrenerger Ganglienblocker die auf eine Nervenregung eintretende Depolarisation der Axonmembran.

Dadurch wird die Freisetzung von Noradrenalin herabgesetzt. Wie Reserpin hemmt es außerdem den aktiven Transport an der Vesikelmembran und führt damit zu einer Abnahme des Noradrenalingehalts noradrenerger Neurone (33,59).

Die Hauptwirkung des Reserpins, eines Alkaloids aus Rauwolfia serpentina, besteht in einer Herabsetzung des Noradrenalingehalts peripherer und zentraler noradrenerger Neurone. Nach Aufnahme wird das Reserpin in den Vesikelmembranen angereichert und hemmt dort den aktiven Transport von Noradrenalin in die Vesikel und damit den vesikulären Speichermechanismus peripher und zentral. Die Folge ist eine Verminderung des peripheren Gefäßwiderstands und eine Senkung des Herzminutenvolumens durch den verminderten Sympathikustonus (Sinusbradykardie durch Überwiegen des vagalen Tonus).

Dihydralazin senkt den Blutdruck durch direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur. Ein weiterer Vasodilatator, der in letzter Zeit vermehrt zum Einsatz kommt, ist das Prazosin (=MinipressR), ein Quinazolinderivat. Beim Prazosin, dessen antihypertensive Wirkung sowohl beim Tier (64) als auch beim Menschen (14) nachgewiesen wurde, scheint die periphere Vasodilatation, hauptsächlich der Arteriolen, auf zwei Mechanismen zu beruhen: 1. Es hat eine direkt muskelrelaxierende Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur der Arteriolen. 2. Es bewirkt eine funktionelle Sympathicusblockade, ohne den Rezeptor zu besetzen, wahrscheinlich durch einen Angriffspunkt präsynaptisch vom α -Rezeptor (8,26).

Das Medikament führt zu keiner Veränderung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und der Nierendurchblutung und eignet sich besonders zur Behandlung des mittleren bis schweren Hochdrucks, obwohl es bei letzterem nicht immer für eine Senkung des Blutdrucks allein ausreichend zu sein scheint (8). Unter den Nebenwirkungen belasten v.a. die orthostatischen Regulationsstörungen die Patienten z.T. erheblich (8). Prinzipiell ist es sinnvoll, die medikamentöse Hochdrucktherapie in Form einer Kombinationstherapie durchzuführen. Durch eine Kombination können die Dosen der einzelnen Substanzen, die unterschiedliche Nebenwirkungen haben, so niedrig gehalten werden, daß die unerwünschten Effekte nur gering ausgeprägt sind. Dennoch ist bei einem Teil der Hypertoniker eine Monotherapie angezeigt, z.B. bei älteren Patienten mit gering erhöhten Blutdruckwerten (15,36,59).

Für eine solche Monotherapie am besten geeignet sind Diuretika und Betarezeptorenblocker. Falls eine Monotherapie angezeigt ist, wird man in der Regel bei jüngeren Patienten bis etwa zum Alter von 50 Jahren bevorzugt Beta-Rezeptorenblocker einsetzen, da Grenzwerthypertoniker häufiger ein erhöhtes Herzminutenvolumen und eine erhöhte PRA haben (11,15,29). Bei älteren Patienten, die für eine Monotherapie geeignet erscheinen, sollten in erster Linie Diuretika eingesetzt werden. Hypertoniker jenseits des 50.Lebensjahres (mit lang dauerndem Hochdruck) haben verhältnismäßig oft eine erniedrigte PRA. Es hat sich gezeigt, daß in diesen Fällen Diuretika besonders günstig antihypertensiv

wirksam sind (11).

Bei der Kombinationstherapie sollte der Stufenplan für die medikamentöse Hochdrucktherapie Beachtung finden, d.h. die gestaffelte und kombinierte Anwendung der einzelnen Antihypertensiva in Abhängigkeit von der Schwere bzw. Beeinflussbarkeit der arteriellen Hypertonie. Gerade in letzter Zeit erfuhr das obige Stufenplanschema eine wesentliche Modifikation und Ergänzung durch die Einbeziehung der Betarezeptorenblocker (36). Als Bestandteil jeder Kombinationsbehandlung sind Diuretika sinnvoll, da mit Ausnahme einiger Beta-Rezeptorenblocker, alle übrigen Antihypertensiva zur Retention von Natrium und Wasser führen, wodurch ihr blutdrucksenkender Effekt teilweise wieder aufgehoben wird. Ausserdem potenzieren die Diuretika den Effekt anderer Antihypertensiva.

Bei jüngeren Patienten empfiehlt sich die Kombinationstherapie mit Betarezeptorenblockern zu beginnen und falls erforderlich bei Ausbleiben einer befriedigenden Blutdrucksenkung zuerst zusätzlich ein Saluretikum und dann evt. noch einen Vasodilatator (z.B. Dihydralazin) zu verordnen. Bei älteren Patienten sollte man mit einem Saluretikum beginnen und je nach Bedarf, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, nach evt. vorheriger Digitalisierung einen Betablocker zusätzlich verordnen, oder aber ein Kombinationspräparat aus einem Saluretikum und einem Rauwolfia-Alkaloid (11).

Trotz der guten Ergebnisse bei der Hochdrucktherapie mit den

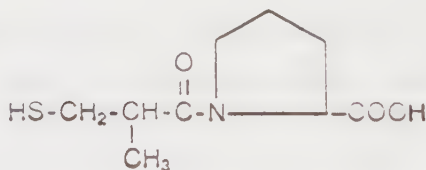
bisherigen Medikamenten, war es wegen einiger Hypertonieformen (z.B. therapieresistente Hypertonie) und angesichts der Tatsache, daß Herz-Kreislaufferkrankungen die häufigste Todesursache darstellen (10% = 6 Mill. der Bevölkerung sind Hypertoniker), weiterhin eine Notwendigkeit Pharmaka zu entwickeln, die einen neuen Ansatzpunkt bei der Hypertoniebehandlung ermöglichen (53).

B. Stand der Erkenntnisse

I. Entwicklung von Captopril

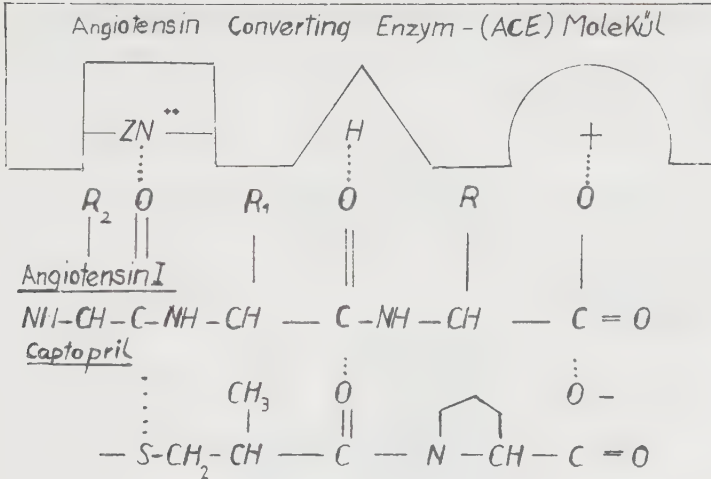
Vor kurzem wurde eine Substanz entwickelt, Captopril, SQ 14225, 1-((2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl)-L-prolin, die direkt die Bildung eines vasoaktiven Stoffes des menschlichen Körpers, des Angiotensin II, durch Blockade des Angiotensin I-converting Enzyms hemmt (56).

Strukturformel:



Den ersten Schritt zur Entwicklung von Captopril machte man mit der Isolierung einer Mischung von Peptiden aus dem Gift einer südamerikanischen Grubenschlange (*Bothrops jararaca*) (21). Daraus bestimmte man eine ganze Reihe von pharmakologischen Inhibitoren, die das ACE, welches gleichzeitig identisch ist mit der Kininase II (das den Abbau von Bk katalysiert), in unterschiedlicher Stärke hemmen (20,34,57), wie z.B. SQ 20881 (Teprotide). Ergebnisse aus Tierversuchen zeigten, daß von allen untersuchten Substanzen SQ 14225 (Captopril), als erstes oral wirksam, die stärkste Wirkung aufwies (61). Die entgültige Synthese von

Captopril war in der Folgezeit das Ergebnis eines chemischen Entwicklungsprogrammes, in welchem man Verbindungen herstellte, die die stärkste Bindung an das aktive Zentrum des ACE hatten.

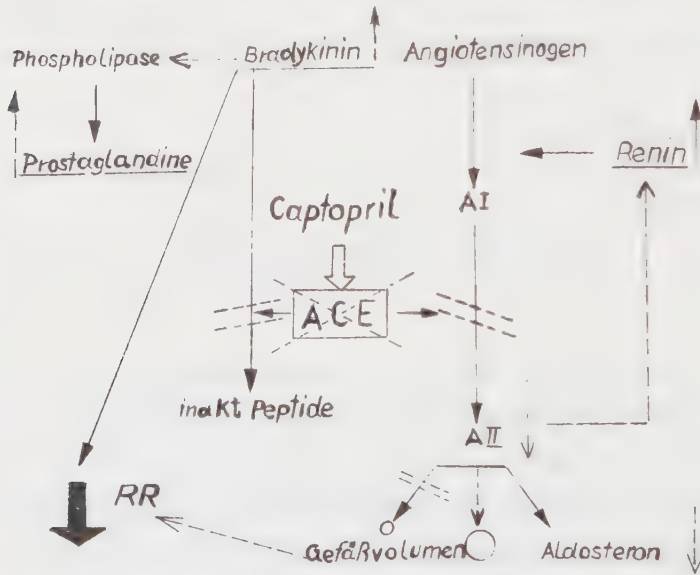


Die logische Entwicklung dieses hoch spezifischen Inhibitors wäre nicht möglich gewesen, ohne das Verständnis der enzymatischen Eigenheiten des ACE.

Das ACE ist ein Glycoprotein mit einer einzelnen Polypeptidkette (MG=129000) und mindestens einem eng gebundenen Zinkion pro Molekül. Seine Metall-Protein-Natur und seine Substratspezifität lassen einen ähnlichen katalytischen Mechanismus wie bei der klassischen Zinkion enthaltenden Carboxypeptidase vermuten, nämlich die Abspaltung eines Dipeptids vom Substrat. Das ACE katalysiert keine Substrate, die kleiner sind als ein Tripeptid (z.B. Bz-Gly-His) (16,17).

II. Wirkmechanismen

Der wesentliche Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Captopril in natriumarmem Zustand (stimuliertes Renin-Angiotensin-System) ist die Hemmung der Angiotensin II -bildung (28,37) (Siehe Abbildung unten).



Unter einer Diät mit hoher Salzzufuhr bei LREH (supprimierte Reninspiegel) (12) und bei nephrektomierten Tieren und Menschen (31,51), ist man sich über die Wirkmechanismen weniger im Klaren. Neben der erwarteten Abnahme der A II-Spiegel, wird ein

Anstieg der Bradykininkonzentration diskutiert, weil das ACE mit der Kininase II identisch ist, die Bradykinine abbaut. Eine Hemmung der Kininase II führt somit zu einer Erhöhung der Kininspiegel, die bei der blutdrucksenkenden Wirkung von Captopril eine nicht unbedeutende Rolle spielen könnten (40,41). Bradykinin stimuliert die membranständige Phospholipase A2 in verschiedenen Geweben und damit auch die Produktion von vasodilatierenden Prostaglandinen (42). Vor kurzem veröffentlichte Daten weisen auf eine Beteiligung der PGs an den reninfreisetzenden (1) und vaskulären Effekten von Captopril hin (77).

Über den Einfluss auf den peripheren Gefäßwiderstand hinaus, ist Captopril in der Lage über die Senkung der Angiotensin II -Spiegel die Aldosteronproduktion zu vermindern. Deshalb ist Captopril als Vasodilatator zur Behandlung der congestiven Herzerkrankung besonders gut geeignet, da es den hierbei auftretenden sekundären Hyperaldosteronismus zusätzlich bessert. Captopril ist als therapeutisches Mittel zur Behandlung der schweren therapieresistenten Hypertonie (66,74), der schweren congestiven Herzinsuffizienz (4) und in Kombination mit Diuretika bei der essentiellen Hypertonie inzwischen allgemein anerkannt.

III. Aufgabenstellung

Mit der Entwicklung von Captopril ist der Medizin ein Medikament in die Hand gegeben, das einen neuen Ansatz der Hypertoniebekämpfung ermöglicht. Im Hinblick auf die physiologischen Zusammenhänge des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems mit dem Elektrolythaushalt konnte man erwarten, daß das Captopril besonders bei stimuliertem Reninsystem im natriumarmen Zustand antihypertensiv wirksam sein würde.

Bald jedoch fand man, daß sich eine hypotensive Wirkung auch bei erniedrigtem Renin also z.B. bei LREH und bei nephrektomierten Patienten einstellte. Da das ACE(=Kininase II) auch die Kinine abbaut (siehe Abb.V i.A.), lag der Gedanke nahe, daß auch Bradykinin und über eine Stimulation der Phospholipase auch die Prostaglandine an der hypotensiven Wirkung beteiligt sein könnten.

In der vorliegenden Untersuchung soll der Frage nachgegangen werden, ob die Prostaglandine maßgebend an der hormonellen und blutdrucksenkenden Wirkung des Captopril beteiligt sind. Wir führten zwei identische Versuchsanordnungen durch, wobei wir in der zweiten Versuchsreihe Indomethacin als effektiven Hemmstoff der PG-Synthese einsetzten.

C. Klinische Methoden

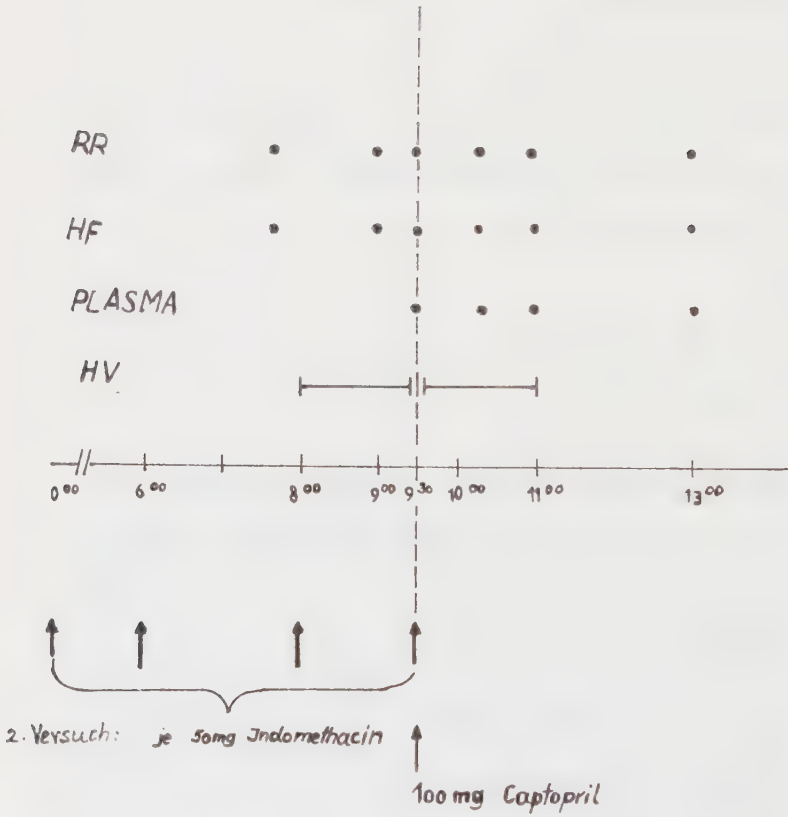
I. Probandenkollektiv

Es kamen männliche Versuchspersonen im Alter zwischen 26 und 42 (SEM 34 ± 5) Jahren zur Untersuchung. Die Teilnehmer waren voll über das experimentelle Vorgehen informiert und es lag das schriftliche Einverständnis vor.

II. Versuchsanordnung

Die Versuche (Abb.S.17) wurden ohne diätetische Vorschriften von 8:00 bis 13:00 durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in aktiver Orthostase, d.h. die Versuchspersonen wurden angehalten umherzugehen. Der Blutdruck wurde jeweils kurz hintereinander zweimal in sitzender Position nach circa zwei Minuten Ruhe mit einem Blutdruckmanometer (Methode Riva-Rocci) gemessen. Zwischen den beiden Messungen wurde die Herzfrequenz ermittelt. Die Kontrolluntersuchungen erfolgten 60 und 30 Minuten, sowie unmittelbar vor der Captoprilgabe. 30,60,90 und 210 Minuten nach der oralen Verabreichung von 100 mg Captopril wurde der Blutdruck unter medikamentösem Einfluß gemessen.

Versuchsplanung

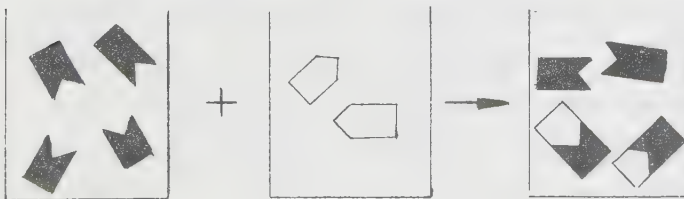


Urin wurde in dem Zeitraum von 90 Minuten vor und 90 Minuten nach der Gabe von Captopril gesammelt. Daraus wurde dann die Ausscheidung von Aldosteron-18-glucuronid, PGE_2 , Kallikrein, Natrium, Kalium und Kreatinin bestimmt. Die 24h-Natrium-Ausscheidung war bereits vor dem Versuchstag ermittelt worden. Venöse Blutabnahmen zur Bestimmung von PRA, AI, pAldo und 18-OH-B erfolgten unmittelbar vor (als Basalwert) sowie 30, 90 und 210 Minuten nach Captoprilgabe. 14 Tage später wurde das gleiche Versuchsprotokoll nach oraler Gabe von 200 mg Indomethacin (Anu-no®) zur Hemmung der PG-Synthese durchgeführt. Je 50 mg Indomethacin wurden am Versuchstag jeweils um 0:00, 6:00, 8:00 und 9:30 zusammen mit Captopril eingenommen.

D. Labormethoden

I. Radioimmunoassay (Allgemeines Prinzip)

Die von Berson und Yalow 1962 entwickelte Methode(7) findet dort Anwendung, wo es gilt, sehr geringe Mengen von Hormonen und Metaboliten zu bestimmen. Die Reaktion unterliegt dem Massenwirkungsgesetz und beruht auf einer Bindungsreaktion von Antigenen mit einem spezifischen Antikörper (Siehe Abb. unten).





= Antikörper



= radioaktiv mark. Antigen



= zu bestimmendes Antigen

Für das Standardbezugssystem wird eine bestimmte Menge radioaktiv markierten Antigens und antikörperhaltiger Lösung inkubiert, die 50% der Antigenmenge binden kann (siehe Schema). Nach Trennung der Bestandteile lassen sich 50% des radioaktiven Antigens im Präzipitat und 50% im Überstand nachweisen. Setzt man nun zu einer solchen Standardlösung eine unbekannte zu messende Menge an nicht markiertem Antigen zu, so kommt es zu einer Konkurrenzreaktion um die freien Ak-Bindungsstellen und ein Teil des nicht markierten Antigens wird anstelle von radioaktiv markiertem an die vorhandenen Antikörper gebunden. Nach Trennung und Zählung der Radioaktivität im Präzipitat läßt sich aus dem Verhältnis von freiem zu gebundenem radioaktiv markierten Antigen die Menge des zu untersuchenden Antigens mit Hilfe einer Eichkurve bestimmen, zu deren Erstellung man verschiedene sogen. Standardlösungen mit fest definierten "kalten" Antigen-Mengen verwendet.

1. Aldosteron und 18-Hydroxycorticosteron im Plasma

Die Bestimmung von Plasmaaldosteron und 18-OH-B erfolgte radioimmunologisch mit Papierchromatographie. Das Verfahren ermöglicht die Trennung und Bestimmung von Aldosteron und 18-OH-B aus 1 ml Plasma (81,82).

Die Steroide werden aus Plasma mit eiskaltem Dichlormethan mit Hilfe eines Rotationschüttlers für eine Stunde extrahiert. Nach Trennung der wässrigen und organischen Phase, läßt man das Dichlormethan verdampfen. Darauf werden die Steroide dann in Isatin und Methanol aufgenommen und in absteigender Papierchromatographie in einem geschlossenen Tank (System Iso-oktan: Benzol: Methanol: Wasser = 60:140:120:80ml) in einem Schritt getrennt. Nach Identifizierung der einzelnen Banden mit Hilfe eines Skanners, werden die entsprechenden Peaks aus den Streifen herausgeschnitten und mit 10 ml Methanol aus dem Papier eluiert. Nach erneutem Verdampfen des Lösungsmittels, schließen sich dann die RIAs der einzelnen Steroide an. Für die beschriebenen Steroide wurden hochspezifische Antikörper verwendet.

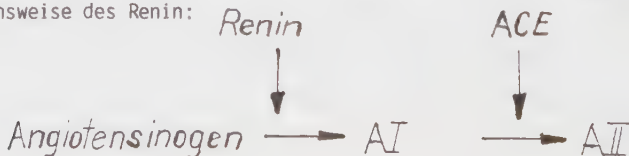
2. Urin-Aldosteron-18-Glucuronid

Nach einer Vorreinigung des Urins über Papierfilter erfolgt eine Vorextraktion mit Dichlormethan (zur Entfernung von freiem Aldosteron) und schließlich eine 24-stündige Säurehydrolyse mit Titrisolpuffer bei pH 1. Danach schließt sich eine zweite Extraktion mit 50 ml Dichlormethan an. Zuletzt erfolgt die Bestimmung des Aldosterons mit einem RIA, ohne vorhergehende Papierchromatographie, nachdem vorher die wässrige Phase mit Na_2SO_4 abgetrennt worden war (30,75).

3. Plasmareninaktivität und Angiotensin I

Bei diesem Verfahren wird das Renin indirekt über die Messung des Dekapeptids AI, dem primären enzymatischen Reaktionsprodukt des Renin, bestimmt (siehe Schema unten) (27). Dazu wird das Plasma zur Freisetzung von AI bei 37° C und pH 7.4 eine Stunde lang inkubiert, wobei zur Verhinderung des AI-Abbaus über unspezifische Peptidasen 8-Hydroxychinolin und Dimercaprol zugesetzt werden. Nach entsprechender Verdünnung wird die Menge des so freigesetzten AI mit einem RIA bestimmt. Als radioaktiv markiertes Antigen verwendet man ^{125}J -AI. Aus der Menge des freigesetzten AI, können dann quantitative Rückschlüsse auf das Renin gezogen werden (60).

Reaktionsweise des Renin:



4. Urin-Prostaglandine (PGE₂)

PGE₂ wurde nach der von Scherer (62,63) angegebenen Methode bestimmt. Nach Extraktion und chromatographischer Trennung der PG-Klassen, erfolgte die Messung mittels eines PGE₂ spezifischen Antikörpers.

II. Kallikrein

Bei dieser Nachweisreaktion wird glanduläres Kallikrein über die Hydrolyse von D-Valyl-L-Leucyl-L-arginin-p-Nitroanilin (S2266) und Messung des enzymatisch freigesetzten p-Nitroanilins (pNA) bei 405 nm photometrisch bestimmt. Mit Hilfe einer Eichkurve kann dann die gesuchte Kallikreinmenge abgelesen werden.

III. Kreatinin

Dem zu untersuchenden Urin bzw. Plasma wird zum Eiweißentzug Na-Wolframat und Schwefelsäure zugesetzt. Nach Zentrifugieren wird dem Überstand Fullererde zugegeben, welche das Kreatinin bindet. Nach erneutem Zentrifugieren wird der Überstand verworfen und zum Sediment Pikrinsäure als Anfärbung gegeben, welche

zuletzt photometrisch bestimmt wird (9,18).

IV. Natrium - Kalium

Die Elektrolyte Na⁺ und K⁺ wurden flammenphotometrisch bestimmt.

E. Statistische Analysen

Die einzelnen Werte stellen Mittelwerte $\pm$ SEM dar. Die Auswertung der Differenz zwischen den Werten erfolgte nach der Varianzanalyse. Bei Erhalt eines signifikanten F-Wertes wurden Vergleiche zwischen einzelnen Wertepaaren der t-Test Analyse unterzogen. Lineare Regressionsanalysen fanden bei Daten wie in Abb. III und IV Anwendung.

F. Ergebnisse

I. Resultate ohne Indomethacin Vorbehandlung

Die Herzfrequenz (Tab.I im Anhang) vor Captopril betrug im Mittel 75 ± 3 pro Minute und blieb insgesamt konstant nach Captopril. Der arterielle Mitteldruck fiel kontinuierlich vom Ausgangswert von 97 ± 2 auf ein Minimum von 87 ± 2 mm Hg ($p < 0.0005$) eine Stunde nach Captoprilgabe und begann dann wieder anzusteigen (Siehe Tab.1).

	min	-60	-30	0	30	60	90	210
Tab.1	x	96	97	97	90	87	92	93
	SEM	2	2	2	2	2	1	2
	n	21	21	22	22	22	22	20

Der systolische bzw. diastolische Blutdruck fiel von 126 ± 2 auf 111 ± 2 bzw. von 82 ± 2 auf 76 ± 2 mm Hg 60 Minuten nach Captopril (Tab. III u.IV i.A.).

Die Plasminogenaktivität nahm kontinuierlich zu. Von einem Basalwert von $2,2 \pm 0.4$ ngAI/ml*h stieg sie auf ein Maximum von 12.1 ± 3.0 210 Minuten nach Captoprilapplikation an (siehe Tab.2).

	min	0	+30	+90	+210
Tab.2	x	2.20	6.07	9.32	12.12
	SEM	0.37	1.96	1.92	3.00
	n	11	11	12	12

Die Angiotensin-I-Konzentration (AI) im Plasma ging parallel der PRA. Vom Basalwert 0.08 ± 0.01 ng/ml stieg sie auf 0.44 ± 0.09 ng/ml 210 Minuten nach Captopril an (Tab.VI i.A.).

Das Plasmaaldosteron fiel vom basalen Kontrollwert unter aktiver Orthostase von 192 ± 13 pg/ml auf ein Minimum 210 Minuten nach Captopril ab (Siehe Tab.3).

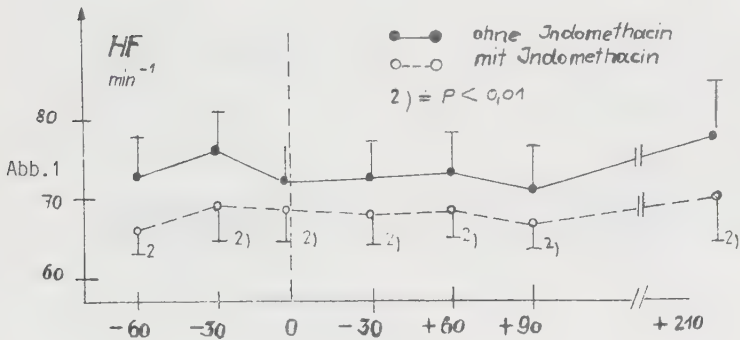
	min	0	+30	+90	+210
Tab.3	x	192	162	135	100
	SEM	13	14	09	15
	n	10	10	10	8

Entsprechend den Plasmawerten verminderte sich auch die basale Urin-Aldosteronausscheidung 90 Minuten vor Captopril von 13.3 ± 2.2 auf 7.70 ± 1.1 ng/min 90 Minuten nach Captopril (Tab.XI). Die Prostaglandin-Ausscheidung stieg geringfügig nach Captopril an. Der Anstieg war jedoch statistisch nicht zu sichern (218 ± 25 ; 225 ± 29 pg/min) (Tab.XII i.A.).

Das Urinvolumen erhöhte sich von 1.90 ± 0.47 ml/min vor Captopril auf 2.57 ± 0.54 ml/min in der 90-minütigen Sammelperiode nach Captopril (Tab.XIV i.A.). Die Natriumausscheidung in den vorangehenden 24 Stunden betrug 194 ± 23 mmol. Die Natrium und Kalium Exkretion in den 90 minütigen Sammelperioden vor und nach Captopril zeigte keine signifikante Veränderung (Tab.IX u.X). Die Kallikrein Exkretion fiel von 208 auf 156 mU/min nach Captopril ab.

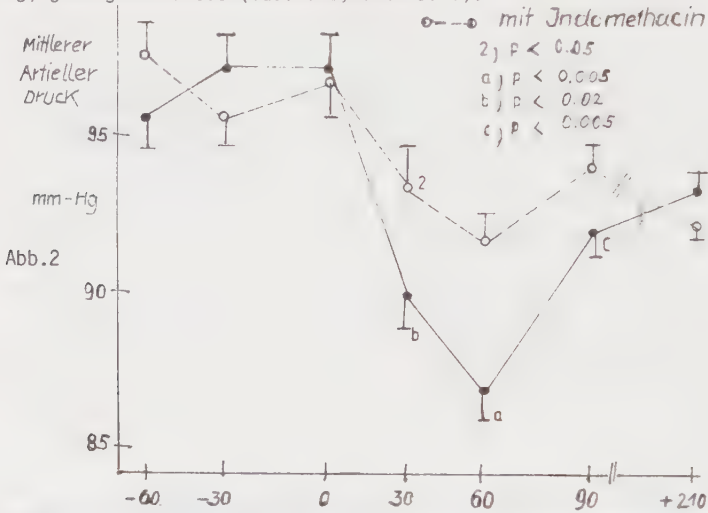
II. Resultate unter Indomethacin Vorbehandlung

Indomethacin reduzierte die basale Urin-Prostaglandin E_2 -Ausscheidung im Vergleich zum Versuch ohne PG-synthesehemmung signifikant auf $73 \pm 15 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.005$) (Tab.XXVI). Nach Captopril kam es ebenfalls, wie ohne Indo., zu einem geringfügigen Anstieg der $PG E_2$ -Exkretion auf $80 \pm 18 \text{ pg/min}$, die jedoch statistisch nicht zu sichern war (Abb.II i.A.). Die Herzfrequenz (Tab.XV i.A.) lag signifikant ($p < 0.05$) und konstant niedriger als ohne Indomethacin Vorbehandlung (siehe Abb.1).

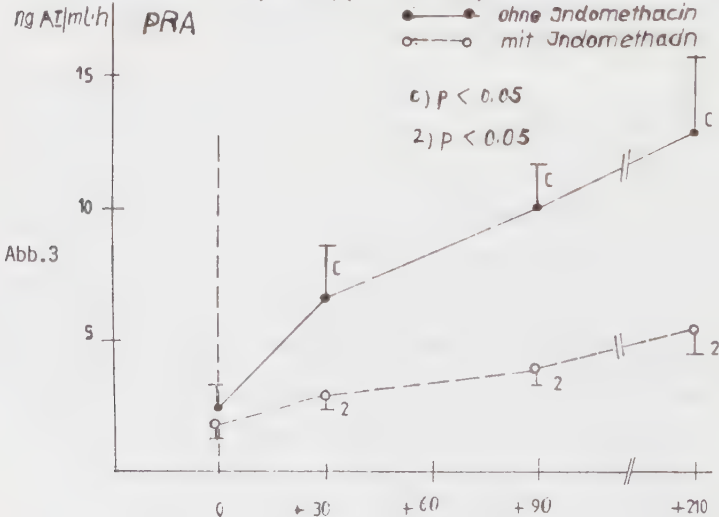


Der basale arterielle Mitteldruck war unter Indomethacin gegenüber dem Versuch ohne Indomethacin unverändert (Tab.XVI i.A.). Nach Captoprilgabe fiel der Blutdruck signifikant weniger ab als ohne Indomethacinvorbehandlung ($p < 0.0125$) (siehe Abb.2), wobei der Abfall sowohl beim systolischen (von 125 ± 2 auf $118 \pm 2 \text{ mm}$

Hg) als auch beim diastolischen Blutdruck (von 83 ± 1 auf 78 ± 1 mm Hg) geringer ausfiel (Tab.XVII,XVIII i.A.).

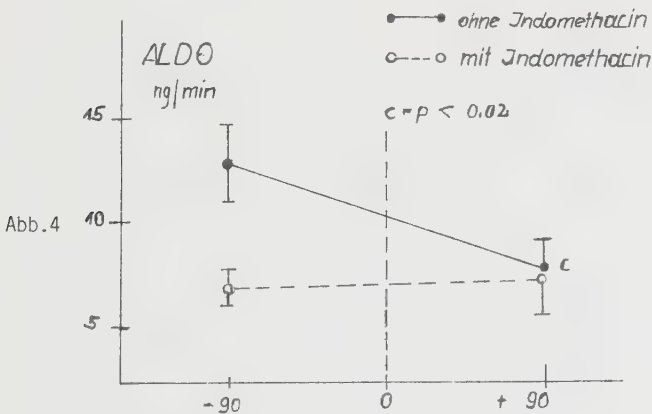


Der Basalwert für die PRA (Tab.IXX i.A.) (1.16 ± 0.18), ebenso wie der Anstieg der PRA nach Captopril (Maximum 210 min.n.Captopril 4.24 ± 0.87 ngAI/ml*h) waren unter Indomethacin Vorbehandlung signifikant reduziert ($p < 0.01$)(siehe Abb.3).



Die Angiotensin I - Werte zeigten einen geringeren Anstieg unter Indomethacin von 0.08 ± 0.01 auf 0.18 ± 0.03 ng/ml ($p < 0.05$) (Tab.X i.A.). Außerdem fanden wir in unserem Experiment eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der PRA bei den einzelnen Probanden und dem jeweiligen Abfall des Blutdrucks eine Stunde nach Captoprilgabe ($y = 1.01x + 0.77$, $r = 0.65$, $p < 0.001$; $n = 22$) (Abb.III i.A.).

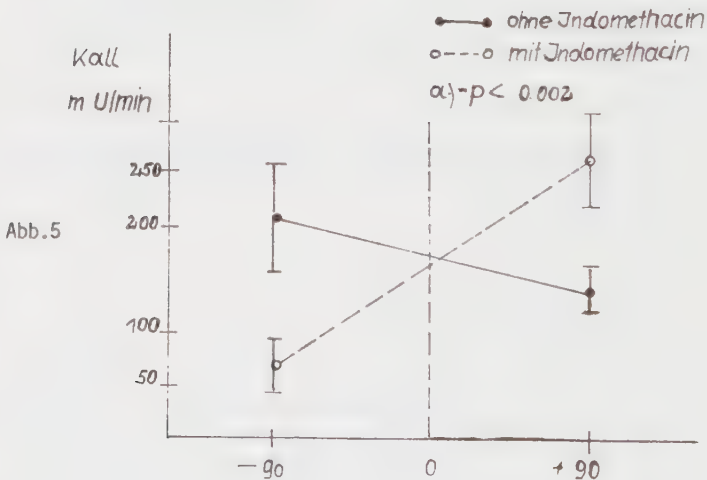
Der Basalwert für die Plasma-Aldosteronkonzentration (131 ± 12 pg/ml) war niedriger als ohne Indomethacin ($p < 0.01$) und blieb unter Indomethacin nahezu unverändert nach Captoprilgabe (Tab.21,Abb.I i.A.). Ebenso wie der Plasmawert, war auch der basale Wert der Aldosteron-Ausscheidung im Urin eindeutig erniedrigt (6.9 ± 0.7 ng/min) durch die Indomethacinvorbehandlung (Tab.XXV, $p < 0.005$). Nach Captopril zeigte sich kein weiterer Abfall (Abb.4).



Die 24 h- Natriumausscheidung im Urin war unter Indomethacin vergleichbar mit dem Exkretionswert ohne Indomethacinvorbehandlung (188 ± 21 mmol). Das Urinvolumen stieg jedoch unter Indomethacinvorbehandlung (Abb.II i.A.) nach Captopril, von 1.47 ± 0.29 auf 2.59 ± 0.54 ml/min (Tab.XXVIII i.A.) an.

Die Natrium und Kalium-Ausscheidung unter Indomethacin verhielt sich ebenso wie im ersten Versuch und änderte sich somit nach Captoprilgabe nicht (Tab.XXIII,XXIV i.A.).

Im Vergleich zum Experiment ohne Indomethacin, lag die Kallikreinausscheidung (Tab.XXVII i.A.) unter Indomethacinvorbehandlung basal niedriger (58 ± 23 , $p < 0.025$) und stieg nach Captopril parallel zum Harnvolumen deutlich an (253 ± 52 mU/min, $p < 0.005$) (Siehe Abb.5).



G. Diskussion

Unsere Versuche wurden unter ambulanten Bedingungen in natriumreichem Zustand mit Normotonikern durchgeführt.

Die basalen Blutdruckwerte mit und ohne Hemmung der Prostaglandinsynthese waren identisch. Unter Indomethacin kam es jedoch zu einem signifikant geringeren Abfall des Blutdrucks nach Captopril, wobei auch hier der tiefste Wert etwa 60 Minuten nach Captopril erreicht war. Bereits nach weiteren 30 Minuten (90 Minuten nach Captopril) war wieder ein Anstieg des Blutdrucks zu verzeichnen.

Captopril senkt den Blutdruck hauptsächlich durch Hemmung der Angiotensin II -bildung (32,47,72,73). Wir konnten darlegen, wie auch andere, daß auch bei NaCl-reicher Ernährung der Blutdruck unter ACE-Hemmung abfällt, und zwar umso mehr, je höher die basale PRA war (54,73). Dies zeigt die signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der PRA und dem Abfall des Blutdrucks eine Stunde nach Captopril in unserem Experiment (siehe Abb. III i.A.). Millar et.al. konnten kürzlich zeigen, daß bei NaCl-reicher Ernährung zwar die AII-Spiegel von Normotonikern nach Captopril abnahmen, daß jedoch keine Änderung im Blutdruckverhalten zu beobachten war. Eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse liegt wohl darin, daß unsere Versuche in aktiver Orthostase durchgeführt wurden, während die Probanden im Millar-

Versuch alle im Liegen untersucht wurden, und somit das Renin-System nicht stimuliert war. Dafür spricht auch, daß in einer parallelen Versuchsanordnung Millar unter salzarmer Ernährung auch bei Normotonikern einen Blutdruckabfall registrieren konnte (47). Andere Autoren führen die Blutdrucksenkung bei essentiellen Hypertonikern auch bei salzreicher Kost vorwiegend auf die A II - Reduzierung zurück. Es zeigte sich nämlich, daß die Probanden, die auf Captopril mit einer Blutdrucksenkung reagierten, basal signifikant höhere PRA-Spiegel hatten als die Hypertoniker ohne Reaktion auf Captopril (73).

Die Herzfrequenz wurde durch Captopril nicht beeinflußt. Unter Indomethacin Vorbehandlung lag sie basal signifikant niedriger und blieb auch nach Captoprilgabe konstant erniedrigt. Die Erklärung dafür ist darin begründet, daß Indomethacin die Synthese der vasodilatierenden PG's des Gefäßsystems reduziert und deshalb einen Anstieg des vaskulären Widerstands in der Peripherie verursacht. Da der Blutdruck basal unverändert blieb, wurde kompensatorisch das Herzzeitvolumen (Herzfrequenz) erniedrigt. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von A.Wennmalm, der zeigen konnte, daß unter Infusion von Indomethacin die Erhöhung des Blutdrucks mit einem Abfall des Herzminutenvolumens einherging und sich parallel dazu die Herzfrequenz verminderte, was nur mit einem Anstieg des systemischen Widerstands zu erklären ist (79). Das kompensatorisch erniedrigte Ausgangsniveau der Herzfrequenz(HZV)

dürfte Zweierlei verursacht haben: einmal wurde bewirkt, daß die basalen Blutdruckwerte vor Captopril nicht höher lagen; zum anderen wurde möglicherweise eine deutlichere Differenz zwischen den Blutdruckkurven ohne und mit Indomethacin nach der Captopril Gabe verhindert. D.h. die Blutdrucksenkung ohne Indomethacin wäre sonst im Vergleich mit dem Abfall unter Indomethacin eventuell noch deutlicher ausgefallen (siehe Abb. I i.A.). Die kürzlich gemachte Beobachtung, daß Indomethacin eine Abnahme der β -adrenergen Rezeptoren am Herzen und an den Gefäßen bewirkt, könnte ebenfalls eine Erklärung für die Abnahme der Herzfrequenz und den Anstieg des Gefäßwiderstands sein, da nach Verringerung vasodilatierender β -Rezeptoren in der Gefäßperipherie die vasokonstringierende Eigenschaft der α -Rezeptoren überwiegt (22). Nach Blockade der Prostaglandine nimmt auch der Gefäßwiderstand in den Herzkranzgefäßen und die myocardiale-arteriovenöse Sauerstoffdifferenz zu, während gleichzeitig aber der koronare Blutfluß signifikant abfällt (24). Bisher konnte keine signifikante Änderung der Plasmakatecholaminspiegel unter Captoprilgabe beobachtet werden (43). Dies erklärt auch, warum unter Captopril keine Reflertachycardie beobachtet wird wie bei den übrigen Vasodilatoren. Einige Autoren führen die fehlende Reflertachycardie darauf zurück, daß durch Captopril einerseits die Barorezeptorensensitivität vermindert wird und andererseits, wie bei anderen Angiotensinantagonisten neben der Erweiterung der arteriellen und der venösen Gefäße, möglicherweise auch die

Parasympathikusaktivität verstärkt wird (71).

Nach Captopril stieg die Plasmareninaktivität kontinuierlich bis auf ungefähr 12 ngAI/ml*h am Ende des Experiments an. Unter Indomethacinvorbehandlung war ein signifikant geringerer Anstieg der PRA zu verzeichnen, nur bis auf ca. 4 ngAI/ml*h. Die Reninfreisetzung erfolgt in Wechselwirkung über die renale Prostaglandinsynthese (78). Eine indirekte Bestätigung dieser Beobachtung dürfte die signifikante Reduzierung der basalen PRA unter Indomethacin (siehe Abb.I i.A.) sein, die sehr wahrscheinlich durch Hemmung der renalen PG-Synthese hervorgerufen wird. Weiterhin muß diskutiert werden, daß der Anstieg der PRA nach Captoprilgabe in beiden Versuchen seine Ursache in einem negativen Feedback-Mechanismus hat: Durch die Blockade des ACE vermindert sich das A II und folglich steigt über einen Rückkopplungsmechanismus reflektorisch die Plasmareninaktivität an (32,67).

Da ACE mit der Kininase II identisch ist und gleichzeitig den Abbau des Bradykinins katalysiert, ist nach effektiver Hemmung dieses Enzyms ein Anstieg von Bradykinin (Vasodilator) zu vermuten (32). Overlack et.al. konnten kürzlich zeigen, daß die Captoprilwirkung durch Blockade der Kallikreinproduktion mit Aprotinin vollständig aufgehoben wird (58), und zwar bei essentiellen Hypertonikern mit niedrigen und normalen Reninwerten. Die Autoren sind der Ansicht, daß bei essentiellen Hypertonikern mit normaler und niedriger Reninaktivität der blutdrucksenkende Effekt einer ACE-Hemmung im wesentlichen Folge

einer Kinin-Akkumulation ist (58).

In der von uns angewandten Dosis, ist Indomethacin ein effektiver Inhibitor der Prostaglandinsynthese, wie wir durch die Reduzierung der basalen PGE_2 -Ausscheidung von ca. 70% zeigen konnten (5). Unsere Studie liefert Anhaltspunkte für die Beteiligung der Prostaglandine an den blutdrucksenkenden und hormonalen Wirkmechanismen von Captopril. Als deutlichen Hinweis für die Beteiligung der PG's an der Wirkung von Captopril können wir die signifikante Korrelation zwischen der basalen PRA (vor Captopril) und der Abnahme des Blutdrucks nach Captopril (siehe Abb. IV i.A.) ansehen. Unter PG-synthesehemmung mit Indomethacin, war diese signifikante Korrelation aufgehoben (Abb. IV i.A.). Wir konnten zwar einen geringfügigen Anstieg der PGE_2 -Ausscheidung nach Captopril ohne und mit Indomethacin Vorbehandlung nachweisen, er ließ sich aber statistisch nicht sichern. Dies wurde auch schon in früheren Studien beobachtet (55): So konnten Olsen et.al. ebenfalls keinen signifikanten Anstieg des PGE_2 nach Captopril zeigen. Dies läßt vermuten, daß sich eine vorübergehende Änderung in der vaskulären PG-Bildung nicht zwangsläufig in einer Änderung der renalen PGE_2 -Ausscheidung widerspiegeln muß. In anderen Arbeiten wurden schnelle und kurzdauernde Erhöhungen, sowohl vom immunreaktiven PGE_2 (65,77), als auch vom 13,14-dihydro-15-keto-PGE (49,50) im Plasma nach Captopril beschrieben, wo hingegen in einem dieser Berichte, das Plasma 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, das stabile Hydrolisierungsprodukt des Prostacyclin

nach Captopril unverändert blieb (49,50). In einer anderen Studie, konnte jedoch ein Anstieg des Prostacyclin gesichert werden(55). Eine Erklärung für diese Diskrepanz zu der oben gemachten Feststellung (55), dürfte nach Meinung der Autoren darin liegen, daß Olsen et.al. nur das PGE_2 bestimmt haben und nicht die Metaboliten von PGI_2 (68), das über 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ zu 6,15-di-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ metabolisiert wird (49,80). Aus obigen Feststellungen kann vermutet werden, daß das vaskuläre PGI_2 wohl das entscheidende Prostaglandin darstellen dürfte. Von Anderen konnte gezeigt werden, daß es nach Captopril durch erhöhte Bradykininkonzentrationen über die Phospholipase A (3) zu einem deutlichen Anstieg der Prostaglandinsekretion kommt (68). Auch wurde schon beschrieben, daß durch Bradykinin-Infusionen die PGE_2 -Sekretion deutlich zunahm. Nachdem vereinzelt die Ansicht geäußert wurde, daß das Kininogen einen Einfluß auf die PG-Sekretion haben könnte, wurden diesbezügliche Untersuchungen angestellt. Ein direkter Effekt des Kininogens auf die PG-Sekretion konnte jedoch durch die Beobachtung ausgeschlossen werden, daß Aprotinin, ein Kallikreininhibitor, die PG-freisetzende Wirkung von Kininogen reduziert, aber nicht von Bradykinin (siehe Abb.V i.A.). Diese Beobachtungen zeigen, daß die vermehrte Sekretion der PG's auf das Kininogen eine Folge der intrarenalen Umwandlung von Kininogen zu Kinin ist, welches die PG-Sekretion stimuliert. Außerdem ist mit der Hemmung des Kallikrein durch Aprotinin eine Reduzierung der PGE_2 -Ausscheidung und eine vorübergehende Reduzierung der

Na-Ausscheidung verbunden (52).

Wir registrierten nach Captopril ohne Indomethacinvorbehandlung einen anhaltenden Abfall des Plasmaaldosterons und des 18-OH-B sowie der Aldosteronausscheidung. Der wahrscheinlichste Grund für die Abnahme der Mineralocorticoidspiegel ist der effektive Rückgang der AII-Bildung infolge der Hemmung des ACE durch Captopril (67). Unsere Ergebnisse zeigen, daß Angiotensin II auch ein Hauptstimulus für die 18-OH-B-Sekretion ist (23). Unter Indomethacinvorbehandlung waren die basale Aldosteron und 18-OH-B-Freisetzung deutlich reduziert (76). Als Erklärung dafür bieten sich zwei Möglichkeiten an: 1. Nachdem durch Indomethacin die PG-Synthese vermindert war, reduzierte sich die basale PRA und damit die basale A II-Produktion. Da das A II aber ein Stimulus für Aldosteron und 18-OH-B ist, wird damit auch deren basale Sekretion vermindert. 2. Indomethacin hemmt die adrenale PG-Synthese, die die Biosynthese und/oder Sekretion der Mineralocorticoide stimuliert (19). Die fehlende weitere Abnahme des Aldosteron im Plasma und Urin, sowie das geringere Absinken der 18-OH-B-Spiegel nach Captopril, finden ihre Ursache in der bereits stark verminderten basalen Produktion unter Indomethacin, daß nach Captopril kein wesentlicher Abfall mehr feststellbar war. Die Urin-Kallikrein-Exkretion ist abhängig von den Aldosteronspiegeln über einen weiten Bereich der Ausscheidung (38,44,45). Auch kürzlich veröffentlichte Daten zeigen, daß die Reduzierung der Aldosteronausscheidung nach Captopril parallel zu einem signifikanten Abfall der Kallikreinexkretion verläuft(39).

Wir können mit unseren Ergebnissen diese Befunde bestätigen: ohne Indomethacin fiel das Kalikrein parallel zum Aldosteron nach Captopril ab, wobei die Abnahme jedoch im Gegensatz zum Aldosteron nicht signifikant war. Unter Indomethacin konnten wir einen signifikanten Rückgang der Basalwerte für Aldosteron und Kalikrein feststellen. Olsen et.al.(55) führen den signifikanten Rückgang der Kalikrein-Ausscheidung nach Kininase-Hemmung (=ACE) durch Captopril auf eine negative Feed-back-Regulation der Kinine auf die Nieren-Kalikreinfreisetzung zurück: Nach Hemmung des ACE entsteht durch fehlenden Abbau der Kinine eine Bradykininakkumulation. Infolge dessen wird durch negative Rückkopplung die Kalikreinbildung reduziert, die einen fördernden Einfluß auf die Kininproduktion hat (siehe Abb.V i.A.). Auch von Margolius et.al. (39) wurde diese positive Korrelation zwischen der Aldosteronexkretion und der Kalikreinfreisetzung beschrieben. Indomethacin verursachte einen deutlichen Rückgang der basalen Kalikrein-Ausscheidung. Dieser Befund spricht für eine positive Korrelation zwischen Prostaglandinsynthese und Kalikreinfreisetzung. Untersuchungen von Mills et.al.(45) stützen diese Annahme. Durch Infusion von A II in die Nierenarterie konnte beim Hund ein Anstieg der PGE_2 - und der Kalikreinexkretion festgestellt werden. Unter gleichzeitiger Gabe von Indomethacin zeigte sich kein Anstieg der PGE_2 -Exkretion und Kalikreinausscheidung. Wir konnten unter Indomethacinvorbehandlung einen signifikanten Anstieg der Kalikrein-Exkretion nach Captoprileinnahme feststellen, der

parallel zu einem Anstieg des Harnvolumens verlief. Gleichsinnige Veränderungen von Kallikrein-Exkretion und Urinvolumen sind ebenfalls von Mills et.al. (46) beschrieben worden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Regulation der Kallikrein-Exkretion offenbar durch mehrere Faktoren beeinflußt wird. Die Aldosteronsekretion und die PG-Synthese sind positiv zum Kallikrein korreliert und haben einen stimulierenden Effekt auf die Kallikreinfreisetzung in unserem Experiment. Aufgrund unserer Versuchsanordnung lassen sich die einzelnen stimulierenden Faktoren des Kallikrein nicht immer eindeutig voneinander trennen. Vor allem läßt sich nicht die Frage beantworten, ob das gesteigerte Harnvolumen die Kallikreinexkretion stimuliert, oder ob die erhöhte Kallikreinausscheidung die Diurese fördert.

H. Zusammenfassung

Als Beitrag zur Klärung des Wirkmechanismus des Captopril (SQ14225) wurden seine blutdrucksenkenden und hormonalen Mechanismen von Captopril (SQ 14225) an Normotonikern untersucht. Die Versuche wurden in aktiver Orthostase unter salzreicher Ernährung durchgeführt, einmal ohne und dann mit PG-Synthesehemmung durch Indomethacin.

Ohne Indomethacin konnten wir eine signifikante Reduzierung ($p < 0.02$) des arteriellen Mitteldrucks 30 und 60 Minuten nach Captoprilgabe registrieren. Die Herzfrequenz veränderte sich während des ganzen Experiments nicht. Während bei der PRA eine Zunahme zu verzeichnen war ($p < 0.002$), reduzierte sich die Plasma und Urin-Aldosteron und die Plasma-18-OH-B-Konzentration nach Captopril signifikant ($p < 0.02$). Die Natrium und Kalium-Ausscheidungsraten blieben nach Captopril konstant, während ein nicht signifikanter Anstieg beim PGE_2 zu verzeichnen war.

Unter der Indomethacinvorbehandlung (200mg) fiel der Abfall des arteriellen Mitteldrucks 30 und 60 Minuten nach Captopril signifikant geringer aus ($p < 0.05$). Die Herzfrequenz lag signifikant und konstant niedriger als ohne Indomethacin während des ganzen Experiments ($p < 0.05$). Die Indomethacinvorbehandlung verminderte die basale PGE_2 -Ausscheidung ($p < 0.02$) ebenso wie die basale PRA und den PRA-Anstieg nach Captopril ($p < 0.05$). Die basalen Mineralocorticoidspiegel waren signifikant niedriger als

ohne Indomethacin. Außerdem zeigte sich kein weiterer Abfall des Aldosteron nach Captopril, nur 18-Hydroxicorticosteron fiel noch leicht ab. Die Basalwerte der Kallikreinausscheidung waren mit Indomethacin deutlich vermindert und stiegen ebenso wie das Urinvolumen nach Captopril deutlich an.

Ohne Indomethacin konnten wir eine signifikante positive Korrelation zwischen den PRA-Werten vor Captopril und dem stärksten Abfall des arteriellen Mitteldrucks nach Captopril nachweisen. Diese Beziehung war nach Indomethacinvorbehandlung nicht mehr nachweisbar.

Die Ergebnisse insgesamt lassen vermuten, daß das Prostaglandinsystem an den hämodynamischen und hormonellen Effekten von Captopril und damit an der Blutdruckregulation beteiligt ist.

Tabelle: I

Herzfrequenz ohne Indomethacin
min-1

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	68	68	64	68	68	60	76
2	76	72	68	76	72	64	72
3	72	76	72	80	76	76	88
4	--	98	80	76	72	80	--
5	84	84	84	80	80	76	92
6	80	72	76	80	72	76	76
7	72	72	72	76	76	80	84
8	88	88	96	92	100	84	84
9	72	68	68	64	68	72	72
10	--	--	--	--	80	72	--
11	60	84	72	64	80	76	76
12	72	64	64	68	64	64	68
x	74	77	74	75	76	73	79
SD	8	10	9	8	9	7	8
SEM	3	3	3	3	3	2	3
n	10	11	11	11	12	12	10

Tabelle: II

Arterieller Mitteldruck ohne Indomethacin
mmHg

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	80/85	90/93	88/83	82/78	80/80	87/82	83/92
2	87/88	95/95	88/87	85/85	82/82	90/90	87/90
3	97/98	102/98	110/107	102/98	93/93	100/95	105/105
4	115/-	115/-	115/-	100/-	113/-	110/-	--/--
5	107/98	98/98	100/108	102/102	93/92	93/98	105/103
6	103/98	93/95	97/95	85/82	93/92	97/92	97/95
7	92/95	95/98	95/97	97/95	90/87	87/90	87/87
8	98/93	88/88	92/87	87/83	85/83	87/90	87/88
9	103/105	108/110	105/102	93/93	88/93	85/100	93/92
10	--/--	--/--	90/--	80/--	80/--	92/--	--/--
11	83/83	93/98	98/93	90/90	82/80	83/83	97/93
12	102/98	93/92	95/95	92/88	83/83	95/92	93/90
x	96	97	97	90	87	92	93
SD	9	7	8	8	8	7	7
SEM	2	2	2	2	2	1	2
n	21	21	22	22	22	22	20

Tabelle: III

Blutdruck systolisch ohne Indomethacin
mmHg

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	110/105	110/120	115/110	105/105	100/100	110/105	120/115
2	120/115	135/125	125/120	115/115	105/105	110/110	110/110
3	130/125	135/135	140/140	125/125	120/120	130/125	140/140
4	---/---	145/---	145/---	130/---	140/---	150/---	---/---
5	140/125	135/135	140/145	135/135	120/115	120/125	145/140
6	130/125	120/115	120/115	105/105	120/115	130/125	130/125
7	115/115	115/125	115/120	120/115	110/110	110/110	110/110
8	125/120	125/125	125/120	110/110	95/90	110/110	110/105
9	130/135	145/140	135/135	130/120	125/120	125/130	120/115
10	---/---	115/---	110/---	100/---	100/---	115/---	---/---
11	110/110	120/125	125/120	110/110	105/100	105/110	130/120
12	125/125	120/115	125/125	115/115	110/110	125/115	120/120
x	122	126	126	116	111	118	122
SD	9	10	11	10	11	12	12
SEM	2	2	2	2	2	2	3
n	20	22	22	22	22	22	20

Tabelle: IV

Blutdruck diastolisch ohne Indomethacin
mm Hg

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	70 75	80 80	75 70	70 65	70 70	75 70	65 80
2	70 75	75 80	70 70	70 70	70 70	80 80	75 80
3	80 85	85 80	95 90	90 85	80 80	85 80	85 85
4	-- --	100 -	100 -	85 --	100 -	90 --	-- --
5	90 85	80 80	80 90	85 85	80 80	80 85	85 85
6	90 85	80 85	85 85	75 70	80 80	80 75	80 80
7	80 85	85 85	85 85	85 85	80 75	75 80	75 75
8	85 80	70 70	75 70	75 70	80 80	75 80	75 80
9	90 90	90 95	90 85	75 80	70 80	80 85	80 80
10	-- --	80 --	80 --	70 --	70 --	80 --	-- --
11	70 70	80 85	85 80	80 80	70 70	75 80	80 80
12	90 85	80 80	80 80	80 75	70 70	80 80	80 75
x	82	82	82	77	76	80	79
SD	7	7	8	7	7	5	5
SEM	2	1	2	1	2	1	1
n	20	22	22	22	22	22	20

Tabelle: V

Plasmareninaktivität ohne Indomethacin
ngAI/ml *h

min	0	+30	+90	+210
1	1.01	0.51	4.32	3.98
2	1.61	3.13	8.06	11.78
3	1.23	1.34	1.09	1.49
4	---	11.50	19.97	23.35
5	0.76	0.76	0.88	2.01
6	1.95	4.97	11.94	9.88
7	3.47	5.66	11.34	11.80
8	4.75	---	10.71	35.49
9	1.17	5.72	2.89	2.30
10	3.17	23.02	18.11	22.03
11	2.10	2.76	5.33	6.62
12	2.91	7.43	17.22	14.66
x	2.20	6.07	9.32	12.12
SD	1.24	6.49	6.67	10.40
SEM	0.37	1.96	1.92	3.00
n	11	11	12	12

Tabelle: VI

Plasma-Angiotensin I ohne Indomethacin
ng/ml

min	0	+30	+90	+210
1	0.09	0.09	0.12	0.18
2	0.06	0.09	0.24	0.38
3	0.09	0.11	-.--	0.11
4	0.16	0.24	0.72	0.85
5	0.06	0.06	-.--	0.13
6	0.07	0.21	0.34	0.36
7	0.07	0.15	0.37	0.51
8	0.12	-.--	0.21	0.72
9	0.08	0.18	0.10	-.--
10	0.09	0.60	0.81	0.96
11	0.08	0.12	0.16	0.35
12	0.04	0.17	0.35	0.28
x	0.08	0.18	0.34	0.44
SD	0.03	0.15	0.24	0.29
SEM	0.01	0.05	0.08	0.09
n	12	11	10	11

Tabelle: VII

Plasma-Aldosteron ohne Indomethacin
pg/ml

min	0	+30	+90	+210
1	150	156	132	---
2	225	136	130	111
3	---	---	---	---
4	190	160	130	143
5	---	---	---	---
6	231	172	88	74
7	245	244	196	165
8	142	160	146	95
9	135	135	149	---
10	243	208	139	106
11	169	85	104	31
12	192	172	138	71
x	192	162	135	100
SD	42	43	28	42
SEM	13	14	09	15
n	10	10	10	8

Tabelle: VIII

Plasma-18-OH-Corticosteron ohne Indomethacin
pg/ml

min	0	+30	+90
1	472	181	295
2	508	160	370
3	---	---	---
4	430	310	280
5	---	---	---
6	492	345	248
7	518	367	256
8	276	143	344
9	412	262	347
10	430	630	320
11	258	168	160
12	572	602	170
x	437	317	279
SD	102	177	72
SEM	32	56	23
n	10	10	10

Tabelle: IX

Natrium Exkretion ohne Indomethacin
meq/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	306	143
2	243	193
3	216	156
4	85	93
5	306	222
6	303	251
7	194	236
8	210	251
9	---	---
10	125	115
11	236	161
12	167	281
x	217	192
SD	72	61
SEM	22	18
n	11	11

Tabelle: X

Kalium Exkretion ohne Indomethacin
meq/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	73	38
2	71	53
3	96	96
4	90	61
5	94	46
6	88	15
7	99	108
8	77	93
9	--	--
10	106	58
11	115	53
12	95	144
x	91	70
SD	14	37
SEM	04	11
n	11	11

Tabelle: XI

Urin Aldosteron-18-Glucuronid ohne Indomethacin
ng/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	4.01	2.60
2	4.80	5.67
3	8.84	3.39
4	15.40	12.10
5	7.44	3.40
6	17.44	11.62
7	27.29	---
8	16.02	7.52
9	---	8.26
10	22.25	11.80
11	9.55	7.45
12	12.78	10.88
x	13.30	7.70
SD	7.29	3.60
SEM	2.20	1.09
n	11	11

Tabelle: XII

Urin-Prostaglandin E2 Exkret. ohne Indomethacin
pg/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	281.2	247.9
2	143.2	163.6
3	--.-	--.-
4	177.6	369.6
5	239.6	254.9
6	262.4	273.9
7	280.4	297.3
8	276.8	178.4
9	133.8	118.5
10	128.9	187.8
11	255.8	156.6
12	--.-	--.-
x	218	225
SD	65	77
SEM	25	29
n	10	10

Tabelle: XIII

Urin Kallikrein ohne Indomethacin
mU/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	7.57	105.22
2	87.29	207.19
3	66.68	126.44
4	-.--	-.--
5	114.10	164.33
6	646.68	310.67
7	221.70	148.48
8	277.79	58.00
9	-.--	-.--
10	-.--	-.--
11	204.05	41.57
12	250.27	227.25
x	208	156
SD	187	85
SEM	62	28
n	9	9

Tabelle: XIV

Urin-Volumen ohne Indomethacin
ml

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	70	195
2	85	290
3	220	365
4	78	48
5	310	230
6	525	410
7	160	120
8	100	90
9	---	640
10	100	92
11	145	160
12	85	140
x	171	231
SD	138	170
SEM	42	50
n	11	12

Tabelle: XV

Herzfrequenz unter Indomethacin
min-1

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	56	68	64	72	68	68	68
2	68	64	60	64	68	64	64
3	64	76	76	64	64	68	76
4	--	68	--	68	64	64	--
5	80	84	88	76	84	76	84
6	72	68	68	76	68	72	84
7	72	76	76	64	72	64	64
8	--	88	80	80	84	88	92
9	60	64	64	68	68	60	76
10	--	--	--	68	68	72	--
11	68	60	64	56	60	68	56
12	64	64	60	64	64	60	60
x	67	70	70	68	69	68	72
SD	7	8	9	6	7	7	12
SEM	2	3	3	2	2	2	4
n	9	11	10	12	12	12	10

Tabelle: XVI

Arterieller Mitteldruck unter Indomethacin
mmHg

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	90/82	80/77	82/82	82/78	82/77	77/77	83/82
2	92/93	100/97	98/98	93/92	92/92	93/95	90/92
3	112/112	100/102	108/112	102/100	97/100	100/102	98/100
4	--/--	--/--	--/--	100/-	102/-	97/--	--/--
5	92/93	95/100	93/92	92/90	90/93	90/90	83/83
6	95/93	103/97	102/100	87/85	95/87	100/95	97/92
7	102/103	97/98	97/97	95/90	95/90	98/103	100/100
8	95/90	98/100	100/98	107/103	98/93	92/97	93/97
9	97/100	95/98	93/93	88/92	88/90	98/100	88/85
10	--/--	--/--	--/--	92/--	92/--	100/-	--/--
11	90/90	93/92	93/--	90/87	92/88	92/92	92/95
12	110/105	102/102	103/102	100/103	93/93	92/93	97/97
x	97	96	97	93	92	94	92
SD	8	7	7	7	6	7	6
SEM	2	2	2	2	1	1	1
n	20	20	19	22	22	22	20

Tabelle: XVII

Blutdruck systolisch unter Indomethacin
mmHg

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	105/110	100/100	105/105	105/105	105/100	100/100	110/105
2	125/120	120/120	125/125	120/115	115/115	120/125	120/115
3	135/145	130/135	140/145	135/130	130/130	130/135	133/140
4	---/---	140/---	120/---	120/---	135/---	140/---	---/---
5	135/130	135/130	130/135	125/120	120/120	120/120	120/120
6	125/120	130/120	125/130	110/115	125/120	130/125	140/135
7	125/130	120/125	120/120	115/110	115/110	125/130	130/130
8	115/110	135/130	130/125	130/130	125/120	115/120	120/120
9	130/130	125/125	120/120	115/115	115/120	120/130	115/115
10	---/---	115/---	105/---	105/---	115/---	130/---	---/---
11	110/110	120/115	120/---	110/110	115/115	115/115	115/115
12	140/135	135/135	140/135	130/130	120/120	115/120	130/130
x	124	125	118	118	118	122	123
SD	11	11	11	9	8	10	10
SEM	3	2	2	2	2	2	2
n	20	22	22	22	22	22	20

Tabelle: XVIII

Blutdruck diastolisch unter Indomethacin
mmHg

min	-60	-30	0	30	60	90	210
1	70 80	70 65	70 70	70 65	70 65	65 65	70 70
2	75 80	90 85	85 85	80 80	80 80	80 80	75 80
3	100/95	85 85	90 95	85 85	80 85	85 85	80 80
4	-- --	105 --	90 --	90 --	85 --	75 --	-- --
5	70 75	75 85	75 70	75 75	75 80	75 75	65 65
6	80 80	90 85	90 85	75 70	80 70	85 80	75 70
7	90 90	85 85	85 85	85 80	80 80	85 90	85 85
8	85 80	80 85	85 85	95 90	85 80	80 85	80 80
9	80 85	80 85	80 80	75 80	75 75	85 85	75 70
10	-- --	90 --	85 --	85 --	80 --	85 --	-- --
11	80 80	80 80	80 --	80 75	80 75	80 80	80 85
12	95 90	85 85	85 85	85 90	80 80	80 80	80 80
x	83	84	83	80	78	80	77
SD	8	8	7	8	5	6	7
SEM	2	2	1	2	1	1	2
n	20	22	22	22	22	22	20

Tabelle: IXX

Plasmareninaktivität unter Indomethacin
ngAI/ml*h

min	0	+30	+90	+210
1	1.16	1.25	4.43	6.14
2	0.70	1.53	1.42	2.37
3	0.83	1.04	1.00	1.08
4	0.80	4.87	7.02	8.81
5	0.98	1.61	2.41	5.70
6	2.40	8.24	-.--	-.--
7	0.94	1.91	1.63	2.82
8	1.53	1.57	4.14	2.70
9	0.94	1.98	2.96	-.--
10	0.46	1.69	2.29	2.42
11	2.40	1.93	4.71	8.24
12	0.79	1.51	2.37	2.11
x	1.16	2.43	3.13	4.24
SD	0.63	2.08	1.79	2.76
SEM	0.18	0.60	0.54	0.87
n	12	12	11	10

Tabelle: XX

Plasma-Angiotensin I unter Indomethacin
ng/ml

min	0	+30	+90	+210
1	0.10	0.07	0.30	0.19
2	0.07	0.11	0.08	0.13
3	0.07	0.09	0.07	0.08
4	0.08	0.12	0.18	0.14
5	0.07	0.10	0.11	0.22
6	0.06	0.34	0.55	0.50
7	0.07	0.10	0.08	0.10
8	0.06	0.10	0.22	0.16
9	0.09	0.13	0.11	0.33
10	0.06	0.08	0.09	0.10
11	0.18	0.08	0.11	0.16
12	0.04	0.07	0.11	0.10
x	0.08	0.12	0.17	0.18
SD	0.04	0.07	0.14	0.12
SEM	0.01	0.02	0.04	0.03
n	12	12	12	12

Tabelle: XXI

Plasma-Aldosteron unter Indomethacin
pg/ml

min	0	+30	+90	+210
1	236	105	150	108
2	---	---	---	---
3	---	---	---	---
4	117	130	244	95
5	130	135	103	229
6	127	141	163	148
7	128	152	142	---
8	130	75	85	48
9	97	135	116	---
10	130	162	100	131
11	116	237	93	198
12	95	80	115	107
x	131	135	131	133
SD	39	46	47	58
SEM	12	15	15	21
n	10	10	10	08

Tabelle: XXII

Plasma 18-OH-Corticosteron unter Indomethacin
pg/ml

min	0	+30	+90
1	283	476	437
2	---	---	---
3	---	---	---
4	310	300	250
5	369	289	146
6	273	252	356
7	229	356	158
8	310	216	273
9	449	417	250
10	362	352	169
11	298	307	187
12	233	86	225
x	312	305	245
SD	67	108	92
SEM	21	34	29
n	10	10	10

Tabelle: XXIII

Natrium-Exkretion unter Indomethacin
meq/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	125	62
2	177	85
3	266	195
4	138	130
5	63	134
6	285	236
7	330	225
8	228	335
9	82	104
10	112	77
11	113	248
12	215	216
x	178	170
SD	86	84
SEM	25	24
n	12	12

Tabelle: XXIV

Kalium-Exkretion unter Indomethacin
meq/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	112	70
2	72	35
3	--	95
4	104	78
5	74	116
6	126	103
7	108	86
8	60	106
9	57	52
10	82	51
11	58	91
12	95	100
x	86	82
SD	24	25
SEM	7	7
n	12	12

Tabelle: XXV

Urin Aldosteron-18-Glucuronid unter Indomethacin
ng/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	11.97	4.21
2	6.93	6.25
3	6.21	2.93
4	6.30	3.30
5	2.28	1.97
6	9.65	20.29
7	4.63	6.33
8	4.90	3.67
9	7.56	8.82
10	6.40	7.70
11	9.46	15.42
12	6.65	5.05
x	6.90	7.16
SD	2.56	5.48
SEM	0.74	1.58
n	12	12

Tabelle: XXVI

Urin-Prostaglandin E2 Exkret. unter Indomethacin
pg/min

	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	---	---
2	44.9	92.1
3	121.4	122.2
4	65.9	86.7
5	34.1	37.1
6	69.3	115.4
7	---	---
8	62.2	30.9
9	---	---
10	51.8	45.8
11	64.2	135.6
12	147.6	55.4
x	73	80
SD	37	39
SEM	15	18
n	9	9

Tabelle: XXVII

Urin-Kallikrein unter Indomethacin
mU/min

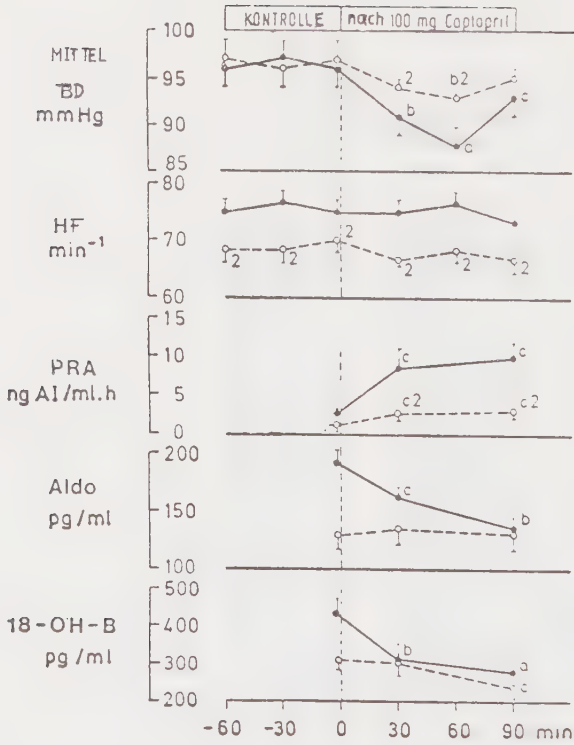
	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	--.--	--.--
2	148.19	208.77
3	24.11	137.30
4	42.29	334.26
5	--.--	--.--
6	42.87	452.70
7	22.73	152.42
8	28.58	197.66
9	17.52	136.07
10	142.47	399.88
11	49.36	256.33
12	--.--	--.--
x	58	253
SD	51	117
SEM	23	52
n	9	9

Tabelle: XXVIII

Urin-Volumen unter Indomethacin
ml

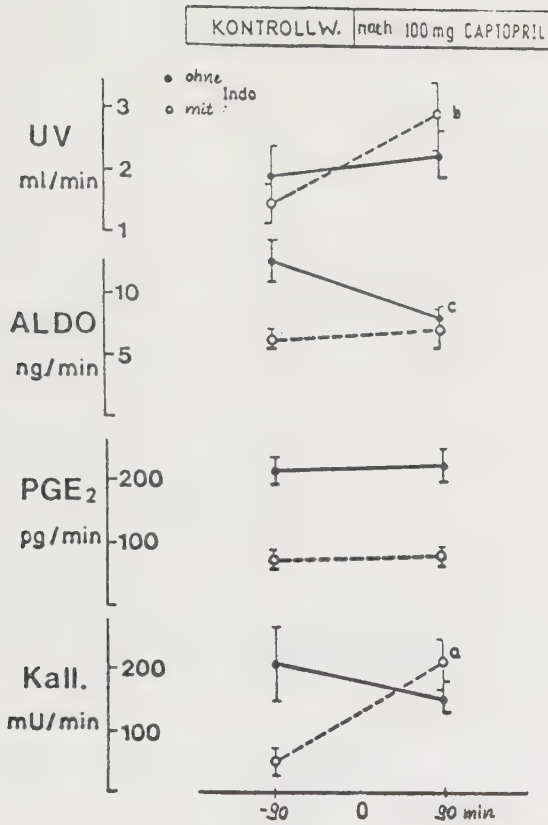
	90min vor Captopril	90min nach Captopril
1	70	120
2	185	370
3	110	430
4	130	65
5	55	120
6	90	510
7	70	80
8	60	60
9	380	420
10	132	150
11	190	370
12	120	110
x	132	233
SD	89	169
SEM	26	49
n	12	12

Abbildung: I



2) $p < 0.02$ ● = ohne Indo
 c) $p < 0.05$ ○ = mit Indo
 a) $p < 0.05$
 b) $p < 0.02$

Abbildung: II



c) $P < 0.05$

a) $P < 0.05$

b) $P < 0.02$

Abbildung: III

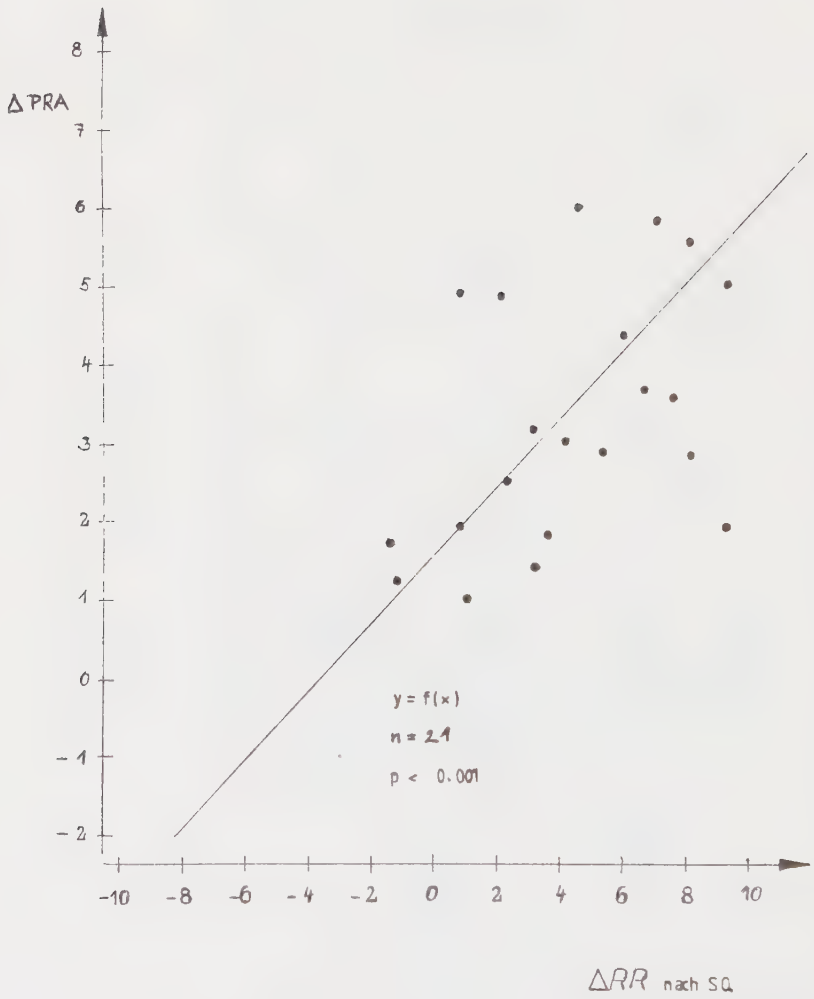


Abbildung: IV

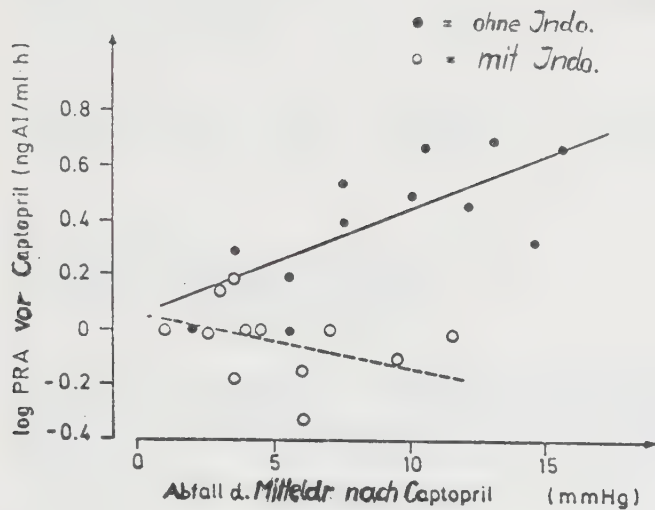
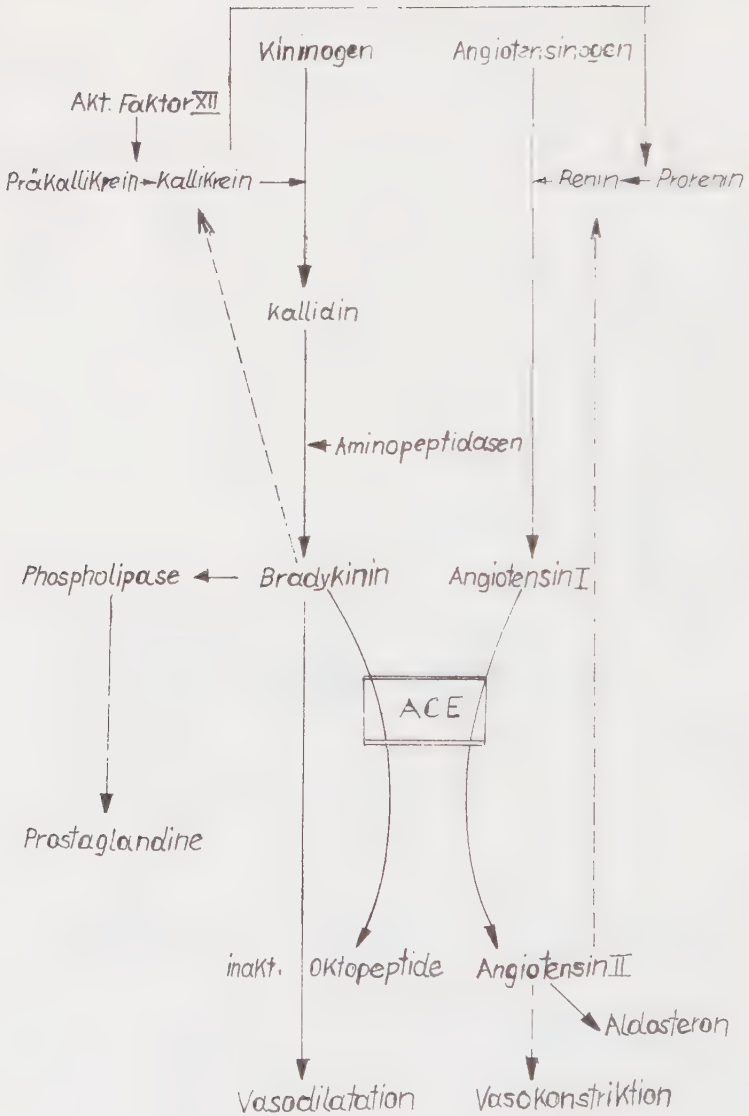


Abbildung: V



III. Literatur

1. Abe K., Itoh T., Satch M., Haruyama T., Imai Y., Goto T., Satch K., Otsuka Y., and Yoshinaga K. :
Indomethacin (IND) inhibits an enhanced renin release following the captopril, SQ 14225, administration.
Life Sciences 26,562-565 (1979)
2. Ablad B., Carlson E., Johnsson L.Ek.G., und Lundgren B.:
Allgemeine Pharmakologie von Beta-Adrenoceptorantagonisten.
in:Hoher Blutdruck,R.Gotzen u.F.W.Lohmann, Springer, New York (1979)
3. Abraham P.Provoost:
The effect of prostaglandin synthesis inhibition of the acute blood pressure reduction by captopril in pentobarbital-anaesthetized rats.
Europ.J.Pharmacology 65,425-428 (1980)
4. Ader R.,Chatterjee K.,Ports T.,Brundage B.,Hiramatsu B., and Parmley W.:
Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral angiotensin-converting enzyme inhibitor.
Circulation 61(5), 931-937 (1980)
5. Anggard E.,Larsson C., and Weber P.:Interactions between the renal prostaglandins and the renin-angiotensin system.
Adv.in Prost.a.Thromb.Res.Vol.2,587-592 (1976)
6. Arnold O.H.:
Dt. med. Wochenschrift S.36-38 (1965)
7. Berson S.A., Yalow R.S.:
Immunoassay of plasma insulin
Coll.on Endocrinology,Ciba Foundation 14, 182 (1962)

8. Bolzano K. und Krempler F.:
Prazosin, ein neues Antihypertensivum.
Dt.med.Wschr. Nr.23,882-885 (1976)
9. Brod J. and Sirota J.H.
Renal Clearance of endogenous creatinine in man.
J.Clin.Investigation 27:645-654 (1948)
10. Brunner H.R.,Gavras H.,Waeber B.,Kershaw G.R.,Turini
G.A.,Vukovich R.A., McKinstry D.N.,and Gavras I.:
Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitor in long term
treatment of hypertensive patients.
Annals of Internal Med. 90,19-23 (1979)
11. Bühler F.R.,u. Ferel G.:
Beta-Blocker zur Hochdrucktherapie in der Praxis.
in: Hoher Blutdruck, R.Gotzen u.F.W.Lohmann, Springer,New York
(1979)
12. Case D.B.,Atlas S.A.,Laragh J.H.,Sealy J.E.,Sullivan P.A.and
McKinstry D.N.:
Clinical experience with blockade of the
renin-angitensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme
inhibitor (SQ14225,captopril) in hypertensive patients.
Progr.Cardiovasc.Dis. 21,195-206 (1978)
13. Chicago Society of Actuaries:
Build and blood pressure study,Vol.1,S.17 (1959)
14. Cohen B.M.,:
Prazosin hydrochloride (CP-12,299-1), an oral antihypertensiv
agent.
J.clin.Pharmacol. 10,408 (1970)
15. Cottier P.u.Robert N.F.:
Langzeitbehandlung der Hypertonie.
Internist 9.Jhrg.Heft3,S.119-127 (1968)

16. Cushman D.W., Cheung H.S., Sabo E.F., et.al.:
Design of new antihypertensive drugs: potent and specific
inhibitors of angiotensin-converting enzyme.
Progr. Cardiovasc. Dis. 21, 176 (1978)
17. Cushman D.W., Cheung H.S., Sabo E.F., Rubin B., and Ondetti M.A.
Development of specific inhibitors of angiotensin I converting
enzyme (kininase II).
Federation Proceedings Vol. 38, No. 13, 2778-2782 (1979)
18. Edwards O.M., Bayliss R.I.S., Millen S.:
Urinary creatinine as an index of the completeness of 24-hour
urine collections.
Lancet 2, 1165-1166 (1969)
19. Ellis E.F., Shen J.C., Schrey M.P., Charchmann R.A., and Rubin R.P.:
Prostaglandin: a potent stimulator of adrenal steroidgenesis.
Prostaglandins 16, 483-489 (1978)
20. Engel S.L., Schaeffer T.R., Gold B.T., et.al.:
Inhibition of pressor effects of angiotensin I and augmentation
of depressor effects by synthetic peptides.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140:240 (1972)
21. Ferreira S.H.:
A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of
Bothrops jararaca.
Br. J. Pharmacol. Chemother. 24, 163 (1965)
22. Feuerstein G., Torda T., and Kopin I.J.:
Effect of indomethacin on cardiac adrenergic receptors.
Europ. J. Pharmacology 67, 469-472 (1980)

23. Fraser R.,and Lantos C.P.:
18-OH-corticosterone: A review
J.Steroid Biochem.9,275-286

24. Friedmann P.L.,Brown E.J.,Gunther S.,Alexander R.W.,Barry
W.H.,Mudge G.H.,Grossmann W.:
Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with
coronary-artery disease.
New England J.of Medicine Vol.305 No.20,1171-1175

25. Graham R.M.,and Campbell W.B.:
Speculative approaches in hypertension:concepts and drugs of the
future.
Federation Proceedings,Vol.40,No.8,2291-2295

26. Graham R.M.,and Pettinger W.A.:
Effects of Prazosin and Phentolamine on arterial pressure, heart
rate, and renin activity: evidence in the conscious rat for the
functional significance of the presynaptic α -receptor.
J.cardiovasc.Pharmac.1:497-502 (1979)

27. Haber E.,Koerner T.,Page L.B.,Kliman B.,and Purnode A.:
Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the
physiologic measurements of plasma renin activity in normal human
subjects.
J.Clin.Endocrinol. 29,1349-1356 (1969)

28. Hall J.E.,Guyton A.C.,Smith M.J.,and Coleman T.G.:
Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium
deprivation.
Am.J.Physiol.237, F 424-432 (1979)

29. Hansson L.:
Klinische Erfahrungen mit Beta-Blockern in der antihypertensiven
Langzeittherapie.
in:Hoher Blutdruck, R.Gotzen u. F.W.Lohmann, Springer, New York
1979

30. Hassan-Ali S.,Witzgall H.:
Aldosterone 18-glucuronide excretion determined with and without chromatography in human hypertensives.
Klin. Wochenschrift 57,1130-1135 (1979)

31. In't Veld A.J.M.,Schicht I.M.,Derkx F.H.M.,de Bruyn J.B., and Schalekamp M.A.D.H.:
Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure in anephric subjects.
Brit.Med.J. 2,288-290 (1980)

32. Johnston C.I.,Millar J.A.,Casley D.J.,McGrath B.P.,and Matthews P.G.:
Hormonal responses to Angiotensin blockade: Comparision between receptor antagonism and converting enzyme inhibition.
Circ.Res.Supp.I,Vol.46,6:I-128-I-134 (1980)

33. Kaplan H.R. and Smith R.D.:
Antihypertensive drugs: proposed sites and mechanisms of action.
Federation Proceedings Vol.40 No.8,2268-2274

34. Keim G.R.Jr.,Kirpan J.,Peterson A.E.,et.al.:
Inhibition of angiotensin I initiated hemodynamic changes in anaesthetized dogs by a synthetic nonapeptide.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 140:149 (1972)

35. Lederle R.M.,Klaus D. und Braun B.:
Captopril bei essentieller Hypertonie.
Dtsch.med.Wochenschrift 105,1307-1312 (1980)

36. Lohmann F.W.:
Praxis der medikamentösen Hochdrucktherapie.
in:Hoher Blutdruck, R.Gotzen u.F.W.Lohmann, Springer,New York 1979

37. MacGregor G.A., Markandu N.D., Roulston J.E., Jones J.C. and Morton J.J.:
The renin-angiotensin-aldosterone system in the maintenance of blood pressure, aldosterone secretion and sodium balance in normotensive subjects.
Clinical Science 59,95-99 (1980)
38. Margolius H.S., Chao J., and Kaizu T.:
The effects of aldosterone and spironolactone on renal kallikrein in the rat.
Clin.Sci.Mol.Med. 51:279-282 (1976)
39. Margolius H.S., Horowitz D., Geller R.G., Alexander R.W., Gill J.R.jr., Pisano J.J., and Keiser H.R.:
Urinary kallikrein excretion in normal man: Relationships to sodium intake and sodium-retaining steroids.
Circulation Res.35:812-819 (1974)
40. Marks E.S., Bing R.F., Thurston H., and Swales J.D.:
Vasodepressor property of the converting-enzyme inhibitor captopril (SQ14225): the role of factors other than renin-angiotensin blockade in the rat.
Clinical Science 58,1-6 (1979)
41. McCaa R.E.:
Studies in vivo with angiotensin I converting enzyme (kininase II) inhibitors.
Federation Proceedings 38,2783-2787
42. McGiff J.C., Terrango N.A., Malik K.H., and Conigro A.J.:
Release of a prostaglandin E - like substance from canine kidney by bradykinin.
Circ.Res. 31,36-42 (1972)
43. McGrath B.P., Matthews P.G., and Johnston C.I.:
Acute changes in blood pressure and vasoactive hormones after captopril in hypertensive patients.
Clin.and Exp.Pharm.and Phys.7,487-492 (1980)

44. Mersey J.H.,Williams G.H.,Hollenberg N.K.,and Dluhy R.G.:
Relationship between Aldosterone and Bradykinin.
Circ.Res.Supp.I,Vol.40,No.5 I-84-I-88 (1977)
45. Mills I.H.,Newport P.A.:
Factors influencing Kallikrein excretion.
Enzym.Rel.Vasoact.Pept. 301-312 (1980)
46. Mills I.H.,Obika L.F.O.,and Newport P.A.:
Stimulation of the renal Kallikrein-Kinin system by vasoactive
substances and its relationship to the excretion of salt and
water.
Contr.Nephrol.,Vol12:132-144 (1978)
47. Millar J.A.,McGrath B.P.,Matthews P.G.,and Johnston C.I.:
Acute effects of captopril on blood pressure and circulating
hormone levels in salt-replete and deplete normal subjects and
essential hypertensive patients.
Clinical Science 61,75-83 (1981)
48. Moeller Julius :
Prognose der Hypertonie .
S.3-6 (1974)
49. Moore T.J.,Crantz F.R.,Hollenberg N.K.,Koletsy R.J.,Leboff
M.S.,Swartz S.L.,Levine L.,Podolsky S.,Dluhy R.G.,Williams G.H.:
Contribution of prostaglandins to the antihypertensive action of
captopril in essential hypertension.
Hypertension Vol.3,No.2,168-173 (1981)
50. Mullane K.M.,Moncada S.,and Vane J.R.:
Prostacyclin release induced by bradykinin may contribute to
antihypertensive action of angiotensin-converting enzyme
inhibitors.
Adv.in Prost.a.Thromb.Res. 7,1159-1161 (1980)

51. Murthy V.S.,Waldron T.L.,Goldberg M.E., and Vollmer R.R.:
Inhibition of angiotensin-converting enzyme by SQ 14225 in
conscious rabbits.
Europ.J.Pharmacol. 46, 207-212 (1977)
52. Nasjletti A.,and Blasingham M.C.:
Relation between the renal Kallikrein-Kinin and Prostaglandin
systems: Possible significance in the regulation of renal
function.
Prostagl.cardiovasc.ren.funct. 321-334 (1980)
53. Nüssel E. Lydtin H.,Jahnecke J.:
Symposion der Landesärztekammer Hessen 1976
54. Oehmann K.P.,Karlberg B.E.,Nilsson O.R., and Wettre S.
Captopril in primary hypertension:Effects related to the
renin-angiotensin-aldosterone and kallikrein-kinin systems.
Acta Med.Scand.Suppl. 646,98 (1981)
55. Olsen U.B.,and Arrigoni-Martelli E.:
The effect of kininase II inhibition by SQ 14225 on kidney
kallikrein-kinin and prostaglandin system in conscious dogs.
Europ.J.Pharmacology 54,229-243 (1979)
56. Ondetti M.A.,Rubin B.,and Cushman D.W.:
Design of specific inhibitors of angiotensin-converting-enzyme:
new class of orally active antihypertensive agents.
Science 196,441-444 (1977)
57. Ondetti M.A.,Williams N.J.,Sabo E.F.,et.al.:
Angiotensin-converting-enzyme inhibitors from the venom of
Bothrops jararaca.
Biochemistry 10,4033 (1971)

58. Overlack A., Stumpe K.O., Kühnert M., Kolloch R., Ressel C., Heck and Krück F.:
Evidence for participation of kinins in the antihypertension effect of converting enzyme inhibition.
Klin. Wochenschrift 59:69-74 (1981)
59. Rahn K.H.:
Pharmakologische und klinisch-pharmakologische Grundlagen der Hochdruckbehandlung.
in: Hoher Blutdruck, R. Gotzen u. F.W. Lohmann, Springer New York, 1979
60. Rössler R., Hornef W., Klaus D., und Simsch A.:
Bestimmung der Plasminogenaktivität durch radioimmunologischen Nachweis von Angiotensin I. Vergleich mit der biologischen Methode.
Klin. Wochenschrift 49:870-876 (1971)
61. Rubin B., Antonaccio M.J., Horovitz Z.P.:
Captopril (SQ14225) (D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline): a novel orally active inhibitor of angiotensin-converting-enzyme and antihypertensive agent.
Progr. Cardiovasc. Dis. 21:183 (1978)
62. Scherer B., Siess W., Weber P.C.:
Radioimmunological measurement of prostaglandins in rabbit urine: decrease of PGE₂ excretion at high NaCl intake.
Prostaglandins Vol. 13, No. 6:1127-1139 (1977)
63. Scherer B., Schnermann J., Sofroniev M., and Weber P.C.:
Prostaglandin (PG) analysis in urine of humans and rats by different radioimmunoassay. Effect of PG-synthetase inhibition, laparotomy and furosemide.
Prostaglandins 15, 255-261 (1978)

64. Scriabine A., Constantine J.W., Hess H.J., McShane W.K.:
Pharmacological studies with some new antihypertensive
aminoquinazolines.
Experientia (Basel) 24, 1150 (1968)
65. Shebuski R.J., and Aiken J.W.:
Angiotensin II stimulation of renal prostaglandin synthesis
elevates circulating prostacyclin in dogs.
Jour. of Cardiovasc. Pharmacol. 2, 667-677 (1980)
66. Studer A., Lüscher T., Siegenthaler W., Vetter W.:
Captopril bei therapieresistenter Hypertonie.
Schweiz. med. Wschr. 110: 1987-1991 (1980)
67. Subir R. Maitra, Al. Scili, Seiji Miyazaki, and Os. A. Carretero:
Role of mineralocorticoid in the chronic antihypertensive effect
of converting enzyme inhibitor.
Hypertension Vol. 3, No. 2: 205-210 (1981)
68. Swartz S.L., Williams G.H., Hollenberg N.K., Levine L., Dluhy
R.G., and Moore T.J.:
Captopril-induced changes in prostaglandin production.
J. Clin. Investigation 65, 1257-1264 (1980)
69. Swartz S.L., Williams G.H., Hollenberg N.K., Moore T.J. & Dluhy R.G.:
Converting enzyme inhibition in essential hypertension: The
hypotensive response does not reflect only reduced angiotensin II
formation.
Hypertension 1, 106 (1979)
70. Szurska G., Kleinrok Z.:
The influence of β -blocking agents on the kinin system in rat
plasma.
J. Pharm. Pharmacol. 30: 323-324 (1978)

71. Tarazi R.C., Bravo E.I., Fouad F.M., Per Omyk, and Cody R.J.:
Hemodynamic and volume changes associated with captopril.
Hypertension, Vol.2, No.4:576-585

72. Tikkanen Ilka, Fyhrquist Frej, Tikkanen Tuula and Miettinen Aaro:
Efficacy of captopril in experimental low renin hypertension.
Europ.J.Pharmacology ,68:187-200 (1980)

73. Toshiro Fujita, M.D., Nobuki Yamashita, M.D., Kamejiro
Yamashita, M.D.:
Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on blood
pressure and plasma renin activity in essential hypertension.
American Heart Journal Vol.101 No.3,259-263 (1981)

74. Vaughan E.D., Carey R.M., Ayers C.R., Peach M.I.:
Haemodialysis resistant hypertension: control with an orally
inhibitor of angiotensin-converting enzyme.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48,869-871 (1979)

75. Vecsei P., Penke B., and Joumaah A.:
Radioimmunoassay of free aldosterone and of its
18-oxo-glucuronide in human urine.
Experientia 28,730-733 (1972)

76. Vierhapper H., Waldhäusl W., und Nowotny P.:
Effect of indomethacin upon angiotensin-induced changes in blood
pressure and plasma aldosterone in normal man.
Europ.Jour.Clin.Investig. 11,85-89 (1981)

77. Vinci J.M., Horowitz D., Zusam R.M., Pisano J.J., Catt K.J., and
Keiser H.R.:
The effect of converting-enzyme inhibition with SQ 20881 on plasma
and urinary kinins, prostaglandin E, and angiotensin II in
hypertensive man.
Hypertension 1, 416-426 (1979)

78. Weber P.C., Larsson C., Anggard E., Hamberg M., Corey E.J., Nicolaou K.C., and Samuelsson B.,:
Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandins endoperoxidase.
Circ.Res. 39(6),868-874 (1976)
79. Wennmalm A.:
Influence of indomethacin at the systemic and pulmonary resistance in man.
Clin.Sci.Mol.Med. 54,141-145 (1978)
80. Whorton A.R., Misono K., Hollifield J., and Frölich J.C.,(1977)
Prostaglandins and renin release: I.Stimulation of renin release from rabbit renal cortical slices by PGI₁.
Prostaglandins 14,6-13.
81. Witzgall H., Hassan-Ali S.,:
Paper chromatography system for the separation of aldosterone, 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxydeoxycorticosterone, corticosterone and deoxycorticosterone.
J.Chromatography, 198,70-75 (1980)
82. Witzgall H., Hassan-Ali S.,:
A simultaneous radioimmunoassay for aldosterone and its precursors: human plasma levels following the inhibition of converting enzyme, before and after blockade of prostaglandin biosynthesis.
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. Vol.19:387-394 (1981)

Lebenslauf

Am 24. Juni 1951 wurde ich als erstes von zwei Kindern des Steuerberaters Franz Hirsch und der Hausfrau Berta Hirsch, geborene Bäck, in Wolnzach geboren.

Von 1957 bis 1962 besuchte ich in Wolnzach die Volksschule und anschließend in Ingolstadt/Donau das Humanistische Gymnasium, wo ich 1972 das Abitur ablegte. Bis 1975 studierte ich dann Chemie und Physik in München.

Im Wintersemester 1975 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität, das ich 1981 mit dem Staatsexamen abschloß.

Ich möchte allen Mitarbeitern der nephrologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik für ihre freundliche Unterstützung danken.

Mein Dank gilt besonders Herrn Prof. Dr. Peter Weber und Herrn Dr. Helmut Witzgall für die Überlassung des Themas, für ihr Interesse und ihre Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. E. Buchborn und Herrn Prof. Dr. J. Eigler danke ich für die Arbeitsmöglichkeiten innerhalb der nephrologischen Abteilung.

